

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean, Pierre LENOIR

Né le 31 Août 1912, à SAINT-QUENTIN (Aisne)

Traitement des syndromes angineux
par le
diethylaminométhyl-3-benzodioxan (883 f)

TRAVAIL DU SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

Président : M. A. CLERC, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean, Pierre LENOIR

Né le 31 Août 1912, à SAINT-QUENTIN (Aisne)

Traitement des syndromes angineux
par le
diethylaminométhyl-3-benzodioxan (883 f)

TRAVAIL DU SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

Président : M. A. CLERC, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie médicale et générale
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la Tuberculose
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
Clinique cardiologie
Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
ROUVIERE.
Léon BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRE
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI.
CHEVASSU.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD
LAIGNEL-
LAVASTINE
FIESSINGER.
CHIRAY.
LOEPER.
CARNOT.
Marcel LABBE
CLERC.
LEREBoullet
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT
TERRIEN.
MARION.
LEVY-SOLAL
COUVELAIRE
JEANNIN.
MOCQUOT.
OMBREDANNE
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL
VILLARET.
TROISIER
MATHIEU.
LAUBRY.
N.....
HOVELACQUE
MULON.
OLIVIER.
VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES ..
ENARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET
BERNARD EL. ..	Pathologie médicale.	DE GENNES ..
BESANÇON (J.).	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	JOANNON
DOGNON	Physique	LACOMME
FUNCK		LANTUEJOL ..
BENTANO	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.
FEY	Urologie.	LAVIER
GAILLARD	Parasitologie.	LELONG
GASTINEL	Bactériologie	



LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD (L.) . Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.

MM.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

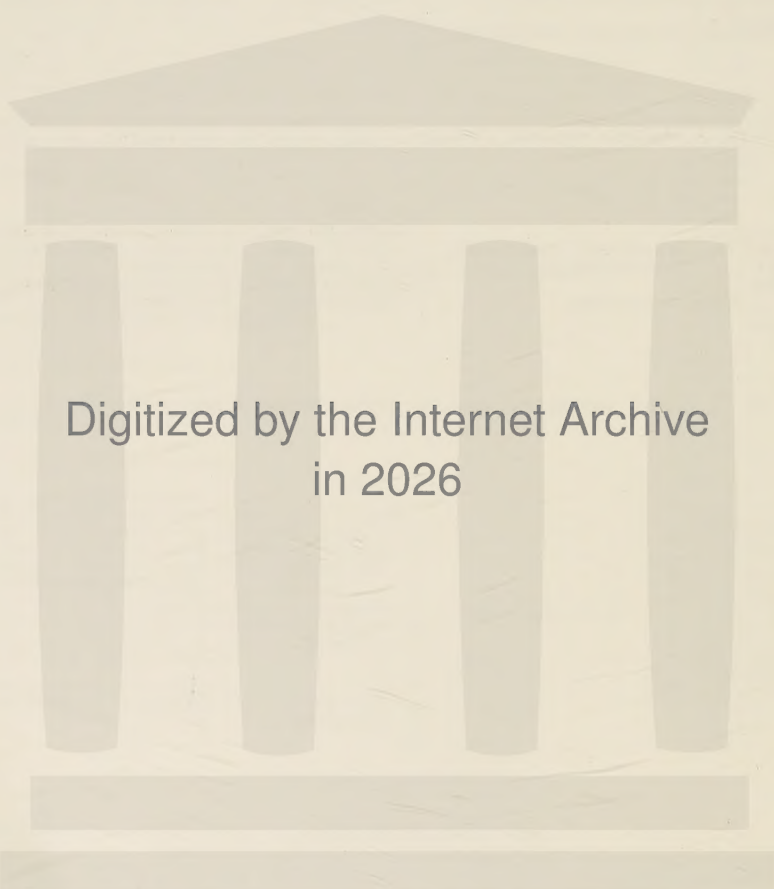
MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN ...
 BRULE
 CPABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale

MM.
 BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER ...
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLÉ Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUX MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital de La Pitié

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de mon très respectueux attachement et de ma profonde reconnaissance pour la bienveillance de son accueil et le précieux enseignement que j'ai recueilli dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. STERNE

Qui nous a prodigué si largement
ses conseils. Nous lui exprimons toute
notre reconnaissance.

A MONSIEUR D. BOVET

A MESSIEURS LES DOCTEURS

DELEMARE, BASCOURT, BENDA, R. LEVY,
LICHWITZ, SCHWOB

En témoignage de respectueuse
gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET.

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALGLAVE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DESPLAS.

MONSIEUR LE DOCTEUR RIST.

MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLOVIS VINCENT.

Traitement des syndromes angineux par le diéthylaminométhyl-3-benzodioxan (883 F)

INTRODUCTION

Depuis quelques années de nombreux auteurs, guidés par des considérations pathogéniques d'ailleurs assez théoriques, se sont efforcés de traiter l'angine de poitrine en agissant sur le système sympathique.

Pour réaliser la suppression de l'influx sympathique et tenter d'agir par ce moyen sur la « crise angineuse », on était réduit à atteindre directement ledit sympathique soit par intervention chirurgicale : stellectomie ou ramisection cervicale, soit par injections sympathicolytiques : anesthésie stellulaire.

Ces diverses méthodes ont été employées dans le traitement de l'angine de poitrine avec des résultats variables ; elles ont certes à leur actif de beaux succès, mais leurs échecs ont été nombreux. De plus, on ne peut les considérer comme un mode de traitement de pratique courante ; il semble qu'il faille plutôt les réserver aux très mauvais cas où le traitement médical ne peut empêcher la répétition incessante des crises.

D'ailleurs, jusqu'à ces dernières années, la pharmacopée était très pauvre en sympathicolytiques vrais. Des corps comme l'ergotamine, l'yohimbine, la corynanthine, n'ont en fait que des indications très limitées : leur toxicité les rend peu maniables, et surtout ces substances n'agissent pas électivement sur le sympathique.

Aussi, un progrès important a-t-il été réalisé lorsque

FOURNEAU et BOVET ont préparé et étudié, à l'Institut Pasteur, au double point de vue chimique et pharmacodynamique, une série de substances appartenant au groupe des méthyl-benzodioxans.

Les effets pharmacodynamiques chez l'homme et la posologie de ces substances ont été précisés par STERNE et MONNIER. Leurs applications cliniques et thérapeutiques ont été considérées par plusieurs auteurs. Justin BEZANÇON a étudié l'action des benzodioxans sur l'exophtalmie basedowienne. JOLTRAIN a traité surtout par ces médicaments les manifestations de la famille allergique-anaphylactique : migraines, asthme, coryza spasmodique.

Plus récemment, notre maître, le Professeur CLERC, et STERNE, ont appliqué les benzodioxans et en particulier le diéthyl-aminométhyl-benzodioxan (883 F) au traitement spécial de l'angine de poitrine. Nous avons pu, étant externe dans le service, observer certains malades, suivre les effets du traitement et grâce à la bienveillante autorisation du Professeur CLERC en rapporter ici les résultats.

D'ailleurs, si ce corps a été employé au début dans l'angine de poitrine en tant que sympatholytique, il semble, à la lumière d'une expérience plus prolongée, que son activité sympatholytique ne joue qu'un rôle secondaire dans les heureux résultats thérapeutiques qui ont été observés. Nous aurons du reste l'occasion de revenir sur ce point quand nous étudierons le mode d'action du 883 F.

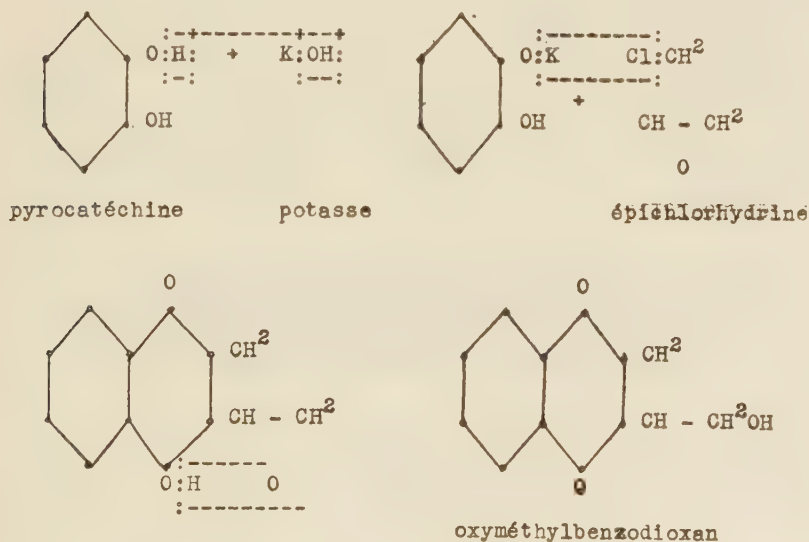
RAPPEL CHIMIQUE

Méthode de préparation du diéthyl-aminométhyl-benzodioxan (883 F)

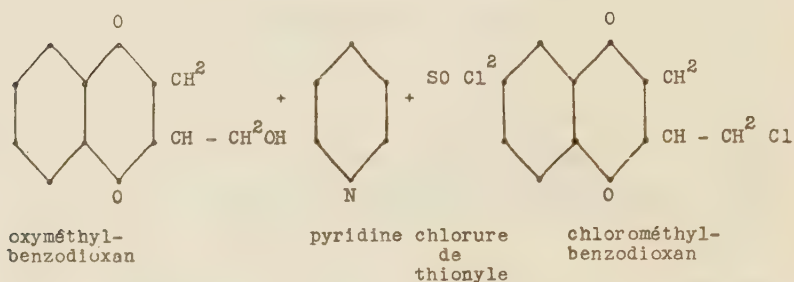
La synthèse du 883 F a été décrite pour la première fois par MADERNI (*Thèse de Doctorat Sciences*, Paris 1934).

Elle comprend trois opérations successives :

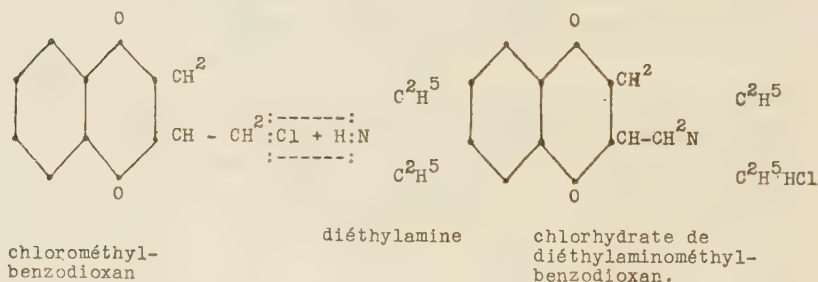
1° La préparation de l'oxyméthylbenzodioxan par condensation de la pyrocatechine et de l'épichlorhydrine en présence de potasse (MOUREAU 1898, FOURNEAU 1920).



2° La formation à partir de l'oxyméthyl-benzodioxan, du chlorométhyl-benzodioxan par application de la méthode de DARZENS (1911), selon MADERNI (1934).



3° La synthèse du diéthylaminométhylbenzodioxan par l'action de la diéthylamine sur le chlorométhylbenzodioxan.



La base du diéthylaminométhylbenzodioxan est une huile dense, faiblement jaune, de point d'ébullition 167°.

Le chlorhydrate du diéthylaminométhylbenzodioxan est un sel soluble dans l'eau dont le point de fusion est de 127°.

RAPPEL PHARMACODYNAMIQUE

Le diéthyl-aminométhyl-benzodioxan s'est montré du moins chez les animaux de laboratoire d'une activité sympathicolytique puissante et élective. Nous verrons, au contraire, que chez l'homme cette même propriété, tout au moins aux doses utilisées en clinique, est discrète, inconstante et toujours difficile à mettre en évidence.

Les doses de produit employées pour l'expérimentation sont naturellement variables suivant les animaux de laboratoire considérés, leur tolérance étant différente :

Cobaye : D. T. sous-cutanée 0,400 gr./kg. ; *per os* 0,400 gr./kg.

Lapin : D. T. intrav. 0,030 gr./kg. ; sous-cut. 0,300 gr./kg.

Chez le chien et le chat : 0,005-0,010 gr./kg. sous-cut. ou intrav. provoque déjà une accélération respiratoire et des phénomènes d'excitation. A remarquer la similitude des doses absorbées *per os* ou en injection : fait qui est retrouvé en clinique.

Propriétés pharmacodynamiques du 883 F. chez les animaux de laboratoire

Le 883 F, comme l'ont montré MM. FOURNEAU et BOVET, est doué de nombreuses propriétés dont nous résumerons les plus importantes. D'après les travaux de ces auteurs, il possède, en effet :

— une action propre prédominante sur le sympathique périphérique et une action centrale plus accessoire ;

— un antagonisme fonctionnel, d'une part vis-a-vis des substances sympathomimétiques comme l'adrénaline, d'autre part vis-à-vis des effets de l'excitation nerveuse du sympathique.

Ces diverses propriétés ont permis de le ranger dans la catégorie des sympatholytiques.

1° Action propre du 883 F.

A. — ACTION SUR LE SYMPATHIQUE PÉRIPHÉRIQUE.

a) Action sur la pression artérielle et les capillaires.

Administré par voie veineuse à des doses moyennes de 0,005 par kg., le 883 F, chez le chien et le chat chloralosés, est hypotenseur, vasodilatateur et bradycardisant.

Au contraire, il est hypertenseur et accélère le rythme cardiaque du chien éveillé.

La bradycardie du chien chloralosé ne se produit plus après section des vagues.

La brusque chute de pression artérielle, observée chez le chien chloralosé après injection de 883 F, est suivie d'un retour à la normale dont l'évolution d'abord rapide est ensuite lente et progressive. La première baisse, immédiate et de courte durée, semble principalement due à une diminution du débit cardiaque en rapport avec le ralentissement des battements.

L'effet plus durable qui suit cette première chute est dû à la vasodilatation périphérique. Cette dernière, à la suite d'injection de 883 F. est visible chez l'animal par la simple observation des capillaires des muqueuses entourant l'œil chez le chien et le chat et sur les capillaires de l'oreille du lapin. Cet effet vasodilatateur s'étend aux vaisseaux cérébraux et à la muqueuse nasale.

b) Action sur l'intestin.

L'injection de 883 F. à des doses moyennes produit une

augmentation des contractions intestinales de durée relativement courte.

c) *Action sur les bronches.*

Le 883 F. en injection possède une forte action bronchoconstrictive.

d) *Action sur l'œil.*

Sur l'œil, le 883 F. possède une double action : à la fois sur le diaphragme pupillaire et sur le système de protusion du globe oculaire. En injection, il détermine du myosis et diminue la protusion du globe, donc un véritable syndrome de Claude BERNARD pharmacologique.

B. — ACTION CENTRALE DU 883 F.

A côté de son action prédominante sur le sympathique périphérique, le 883 F. possède également une action centrale non négligeable.

A certains égards, il apparaît comme un excitant. La tachycardie, l'accélération des mouvements respiratoires observés chez le chien non chloralosé après injection de 0,005 à 0,010 par kilog. de 883 F. font la preuve de cette stimulation des centres.

Mais par ailleurs, le 883 F. possède plusieurs propriétés sédatives bien mises en évidence par l'expérimentation. C'est ainsi qu'il s'oppose aux vomissements produits par l'apomorphine chez le chien et qu'il facilite et prolonge l'action de certains hypnotiques comme le paralaldéhyde, le gardénal ou l'évipan.

Injecté dans le troisième ventricule, centre du sommeil de HESS, il produit un effet narcotique sur le lapin et le rat. Chez le rat préalablement soumis à un dressage, on observe une augmentation du temps de réaction qui témoigne également d'une action analgésique centrale.

2° Antagonisme vis-à-vis des hormones sympathomimétiques

Nous venons de voir que, par son action propre, le 883 F. présentait des analogies avec d'autres substances rangées parmi les sympathicolytiques telles que l'yohimbine ou l'ergotamine.

L'antagonisme qu'il présente par rapport aux actions d'un sympathomimétique parfait comme l'adrénaline, permet encore davantage de préciser son action sympatholytique.

En effet, expérimentalement, le 883 F. empêche les actions de l'adrénaline de se produire, ou même inverse ces actions.

C'est ainsi qu'il diminue la toxicité de l'adrénaline pour la souris, et qu'il inverse les effets hypertenseurs de cette hormone chez le chien et le chat chloralosés. Il diminue ou inverse l'effet vaso-constricteur de l'adrénaline sur les capillaires. De même l'action de l'adrénaline sur les muscles lisses est susceptible d'être abolie par le 883 F. et ce dernier empêche en particulier l'action inhibitrice intestinale et stomacale de se manifester. Il s'oppose également à la mydriase adrénalinique chez la souris, le lapin et le chat. Enfin, il diminue le taux de l'hyperglycémie déclenchée par injection d'adrénaline.

3° Antagonisme par rapport à l'excitation des nerfs du système sympathique

Parallèlement à l'inhibition des effets de l'hormone sympathomimétique, le 883 F. s'oppose aux effets de l'excitation des nerfs du système végétatif sympathique.

L'excitation du splanchnique ne produit pas d'hypertension après administration de 883 F. à des doses suffisantes. De même l'accélération cardiaque due à l'excitation des nerfs

aboutissant aux ganglions étoilés est diminuée ou supprimée. L'effet sur la membrane nictitante du chat de l'excitation du nerf cervical supérieur est diminué par l'injection de 883 F. Le 883 F. se présente donc comme un sympatholytique parfait à la fois nerveux et humoral. Mais, outre cet ensemble de propriétés, bien connues et confirmées de longue date, l'analyse des effets observés chez l'homme a conduit à rechercher et à mettre en évidence chez l'animal des effets cardiaques plus directs. Nous aurons l'occasion de les préciser en étudiant le mode d'action du médicament.

Propriétés pharmacodynamiques du 883 F. chez l'homme

J. STERNE et M. MONNIER se sont attachés à vérifier si le diéthylaminométhyl-benzodioxan conservait chez l'homme les effets si nets qu'il exerce chez l'animal, et de ce fait pouvait devenir justiciable d'applications thérapeutiques.

On sait combien fréquemment la clinique est en désaccord avec les données expérimentales, et, en effet, il existe pour le 883 F. une disproportion entre l'intensité de certaines des actions pharmacodynamiques au laboratoire et celles observées chez l'homme.

Malgré tout, le parallélisme reste remarquable. Seulement, chose curieuse, ce ne sont pas ces effets déjà connus qui sont utilisés en clinique humaine. Comme l'ont montré STERNE et MONNIER, les effets sympathicolytiques du 883 F. chez l'homme, tout au moins, aux doses que l'on peut employer, sont beaucoup moins francs et moins constants que chez l'animal. Il faut insister d'ailleurs sur la difficulté de l'exploration du système sympathique humain.

1. — OSCILLATIONS ARTÉRIELLES. — Elles ne sont modifiées que d'une façon inconstante, mais toujours, cependant, chez les sujets normaux, dans le sens d'une vasodilatation

avec augmentation d'amplitude des oscillations. Il n'en est pas toujours de même dans certains cas pathologiques.

2. — **POULS ET TENSION ARTÉRIELLE.** — Leurs variations sont faibles, de sens et d'intensité variable, cependant une légère bradycardie est de règle. Le réflexe oculo-cardiaque (étudié par D. BOVET) est presque toujours diminué, annulé ou inversé. Ce fait semble montrer que, chez l'homme, les dioxans freinent également l'influx vagal.

3. — **SUEUR.** — Le plus souvent, action inappréciable, parfois augmentation de la sécrétion spontanée et réflexe.

4. — **RÉFLEXE PILO-MOTEUR.** — Il semble plutôt diminué, mais il est difficile d'apprécier exactement ce fait.

5. — **L'EFFET SUR L'INTESTIN** se traduit par de la constipation.

6. — **L'EFFET BRONCHOCONSTRICTEUR** est susceptible de provoquer des bronchites à répétition.

7. — **PROPRIÉTÉS SÉDATIVES.** — En fait, chez l'homme, ce sont les propriétés sédatives du 883 F. qui semblent dominer. Il existe en effet une action analgésique et surtout une influence hypnotique que nous aurons l'occasion d'étudier par ailleurs. Insistons néanmoins sur ce fait que ces propriétés ne suffisent, en aucun cas, à expliquer les heureux résultats thérapeutiques observés dans l'angine de poitrine.

POSOLOGIE ET DIRECTIVES THERAPEUTIQUES

Voies d'introduction

Les voies d'introduction sont diverses.

1° En pratique, nous n'avons utilisé que la voie buccale, qui nous a d'ailleurs donné toute satisfaction : absorption facile et parfaite du médicament, comme le faisait prévoir l'expérimentation, et comme le prouve la comparaison systématique des effets avec ceux obtenus par une autre voie.

2° La voie sous-cutanée peut également être utilisée ; à vrai dire elle ne nous a pas paru supérieure dans ses résultats à la voie buccale, et seule une intolérance digestive au médicament pourrait en justifier l'emploi.

3° La voie intraveineuse doit être abandonnée en raison des phénomènes de choc qu'elle est susceptible de déterminer. Elle nous a paru inutile et même dangereuse.

4° La voie rectale a pu être envisagée, mais le ténésme rectal déclenché par un suppositoire de 883 F. s'est montré si pénible, que ce mode d'administration a été abandonné.

Posologie

Au début du traitement, il est préférable de ne pas faire absorber au malade plus de 0,02 ou 0,03 en une prise.

En cours de traitement, les doses employées ne doivent jamais dépasser 0,05 en une prise, en cachets ou comprimés, sous peine de déterminer des accidents sur lesquels nous reviendrons. Un de nos malades, après avoir absorbé 0 gr. 10

en une seule fois, a ressenti un malaise intense avec vomissements et tendance syncopale.

De même, on se tiendra, en pratique, à une dose maxima de 0 gr. 20 par jour. Cette dose a été bien supportée par les malades, mais il serait à craindre, en la dépassant, de voir apparaître des phénomènes d'intoxication.

Il importe d'insister sur un fait très important : on ne peut parler d'échec de la médication, si on n'a pas atteint la dose de 0 gr. 20 par jour. En effet, comme l'a montré STERNE, il existe un véritable seuil d'action du médicament, des doses trop faibles exercent une action non pas diminuée, mais nulle, et les résultats apparaissent brusquement dès que l'on franchit ce seuil en augmentant les doses. Ce fait a pu être vérifié, expérimentalement, et se retrouve d'ailleurs dans certaines de nos observations. Ce seuil est naturellement variable selon les individus.

Réactions et incidents du traitement

D'une façon générale, les réactions déclenchées par l'absorption de 883 F. sont bénignes. Elles ne sont d'ailleurs pas observées de façon constante, et dépendent de la susceptibilité de chaque malade vis-à-vis du médicament.

1° *Immédiatement* après l'absorption, certains sujets présentent de la congestion céphalique, des battements artériels généralisés, des vertiges, une impression de malaise. Mais ces troubles se sont toujours montrés transitoires, et se dissipent en quelques instants par le repos. Nous n'avons pas retrouvé chez nos malades l'exagération passagère des douleurs angineuses et les vertiges intenses signalés par AUDIER, et qui ont parfois forcé cet auteur à interrompre le traitement.

Souvent aussi, au début du traitement, l'absorption du médicament déclenche un effet hypnotique plus ou moins intense suivant les sujets, mais pouvant aller jusqu'à une véritable narcolepsie : tel le cas rappelé par STERNE d'une

malade qui, 1/2 heure ou 3/4 d'heure après avoir absorbé du 883 F., était prise d'un besoin de sommeil irrésistible et s'endormait même au cours des repas. Cet effet hypnotique du médicament, rarement aussi accentué du reste, est particulièrement fréquent, puisque nous l'avons retrouvé à des degrés variables chez 36 % de nos malades. Le plus souvent d'ailleurs il s'atténue au cours du traitement, et disparaît peu à peu.

A deux reprises cependant, chez deux malades qui ne rentrent pas dans le cadre de cette étude, des phénomènes d'intolérance prononcés : malaise intense, vertiges, vomissements, tendances syncopales ont forcé dès le début à interrompre le traitement. Les Docteurs LICHWITZ et R. LÉVY nous ont signalé trois cas analogues survenus après absorption de petites doses de 883 F. (0 gr. 025). Le Docteur SCHWOB de même a observé à deux reprises des manifestations d'intolérance, mais avec des doses plus élevées : 0,10 et 0,15.

2° *Au bout de quelques jours* de traitement, il n'est pas rare de voir survenir quelques troubles digestifs d'irritation gastrique : anorexie, gastralgies. Nous avons observé ce phénomène chez 17 % de nos malades. C'est pourquoi il faut conseiller, pour éviter ces troubles, d'absorber ces comprimés au cours des repas pour en diminuer l'effet sur la muqueuse gastrique. L'usage de solutions alcalines (solution de HAYEM ou de BOURGET, par exemple) a facilement raison en général de ces gastralgies. S'il y a persistance, il serait peut-être préférable, pour mettre l'estomac au repos, d'utiliser la voie sous-cutanée durant quelques jours.

3° *L'usage prolongé* de 883 F. ne semble entraîner aucun inconvénient si ce n'est peut-être une certaine prédisposition aux bronchites, surtout en hiver. Ce fait pourrait d'ailleurs être rapproché de l'action expérimentale du médicament sur les bronches.

Dans un cas resté unique on a observé des troubles du métabolisme du calcium révélés par des douleurs et une décalcification osseuse et une chute de la calcémie qui était sans doute une coïncidence. L'ingestion de calcium et de

Vitamine D a d'ailleurs rapidement tout fait rentrer dans l'ordre.

En résumé, donc les réactions et incidents dus au 883 F. en égard au nombre de cas traités ne sont que rarement un obstacle à la thérapeutique.

Directives thérapeutiques

Pour le traitement, on se laisse guider par les réactions du malade et les résultats obtenus.

On le conduit en général de la façon suivante : on a intérêt à commencer par de petites doses : 0 gr. 05 *pro die*, ou même moins : 0,025, pour se rendre compte de la tolérance et de la susceptibilité du malade et l'habituer au médicament. Si tout va bien, il faut donner dès les jours suivants 0 gr. 10 en deux prises. Parfois, déjà avec cette dose, survient l'amélioration escomptée, mais le plus souvent il faut persister et atteindre rapidement 0 gr. 15 et même 0 gr. 20 par jour en 3 et 4 prises. Cette dose une fois atteinte peut être continuée pendant longtemps (plus de 6 mois dans certaines de nos observations) sans inconvénients. Elle garde en effet toute son activité. Il n'y a pas de phénomène d'accoutumance, bien au contraire, après avoir administré au malade 0 gr. 20 par jour pendant 4 ou 6 semaines, il est souvent possible de baisser la dose ; fréquemment, 0 gr. 15 et même 0 gr. 10 qui s'étaient montrés au début inefficaces suffisent à maintenir l'amélioration obtenue avec 0 gr. 20. Il y a donc intérêt à atteindre rapidement des doses élevées et à les diminuer par la suite. Il va sans dire que la prescription de doses décroissantes doit se faire très progressivement : toute diminution prématurée ou trop brusque risquerait, comme nous le verrons, d'entraîner une réapparition des crises d'angor, après un intervalle libre n'excédant pas quelques jours.

Le malade une fois stabilisé, le traitement doit être continué très longtemps, presque indéfiniment. L'action du 883 F., en effet, est seulement suspensive et ne s'exerce qu'à

la condition d'une administration régulière et prolongée ; le bénéfice thérapeutique disparaît avec la cessation de la médication.

Dans certains cas très favorables, où l'amélioration est obtenue avec une petite dose de médicament, on peut entre-couper son administration de périodes de repos mais être toujours prêt à la reprendre à la moindre alerte.

On aura parfois avantage, pour éviter d'interrompre le traitement, à prescrire des cures de 883 F. à des doses alternativement faibles et élevées, par exemple une semaine 0,05 *pro die*, une semaine 0,10 à 0,15, puis une semaine 0,05 et ainsi de suite.

Il nous a semblé qu'après administration très prolongée (6 mois ou plus) l'efficacité du 883 F. tendait à diminuer. Ce fait, à vrai dire, est loin d'être constant ; nous l'avons néanmoins retrouvé dans deux ou trois observations. En pareil cas, l'augmentation de la dose du médicament a suffi souvent à juguler la réapparition de crises d'ailleurs atténuées.

Dans la plupart des cas, au contraire, même après plusieurs années de traitement, les effets se maintiennent.

ETUDE CLINIQUE

Nous avons traité par le diéthyl-amino-méthyl-benzodioxan 43 malades atteints de crises d'angine de poitrine de gravité variable et d'étiologie diverse.

La plupart de ces malades ont été suivis dans le service du Professeur CLERC pendant plusieurs mois, et examinés systématiquement avant, après, et pendant le traitement. Tous ont subi des examens électrocardiographiques répétés.

Le 883 F. a été seul employé durant le traitement à l'exclusion de toute autre médication antispasmodique ou sédatrice.

Nous nous sommes fondés, d'une part, sur les renseignements fournis par l'examen clinique du malade, d'autre part sur les résultats des électrocardiogrammes pour diviser les sujets traités en 4 catégories :

- angors solitaires ;
- angors par aortites ;
- angors par hypertension artérielle avec début d'insuffisance ventriculaire gauche ;
- angors avec anomalies électrocardiographiques permanentes.

PREMIERE CATEGORIE : ANGORS PURS OU SOLITAIRES

Nous entendons par angors purs ou solitaires les cas d'angors survenant chez des sujets dont l'examen cardiovasculaire

reste entièrement négatif, non seulement au point de vue clinique et radiologique, mais aussi et surtout au point de vue électrocardiographique. Nous avons en effet attaché une grande importance à l'absence répétée d'anomalies à l'électrocardiogramme. Malgré l'examen le plus soigné, nous n'avons jamais décelé chez ces malades aucune lésion cardiaque, ni coronarienne, ni aortique.

Il est évident qu'il ne s'agit là que d'un cadre d'attente, car l'une de nos malades (Obs. n° 25), dont l'étude ne mettait pas en évidence la moindre lésion, a présenté un jour un infarctus du myocarde typique faisant ainsi la preuve de ses lésions coronariennes.

D'une façon générale pourtant, les lésions cardiaques sont ici moins importantes que dans les autres catégories.

Nous avons également fait entrer dans cette catégorie des cas plus ou moins disparates, rangeant à côté de syndromes angineux typiques certaines observations d'algies précordiales qui rappelaient par certains de leurs caractères l'angine de poitrine.

Signalons d'autre part que si l'angine de poitrine semblait isolée de toute atteinte cardiaque il existait par contre fréquemment des symptômes spasmodiques divers : phénomènes vaso-moteurs, hypertension paroxystique, syndrome de RAYNAUD ou claudication intermittente.

Dans cette catégorie, les effets du traitement sont particulièrement favorables.

Nous possédons 17 observations d'angors purs, et nous n'avons relevé parmi elles que 4 échecs. Le premier (Obs. n° 12) concernait un angor réflexe d'origine digestive que seul un traitement dirigé contre les troubles digestifs a pu faire céder. Il s'agissait, pour les trois autres — communiqués par le Docteur LÉVY — d'angors solitaires sur lesquels le 883 F. n'a eu aucune action.

Deux cas n'ont été que faiblement améliorés par le traitement, l'un d'angor spasmodique chez un pléthorique, l'autre d'algie précordiale chez un malade polyalgique (Obs. n° 10

et 11). Les crises bien qu'atténuées et espacées ont néanmoins persisté.

Tous les autres sujets ainsi traités ont été des succès thérapeutiques et même des guérisons. Parmi ceux-ci nous retiendrons trois exemples particulièrement démonstratifs : l'un concerne une malade (Obs. n° 1) qui a fait l'objet d'une communication de MM. CLERC et STERNE à la Société médicale des hôpitaux. Cette malade présentait des crises d'angine de poitrine avec phénomènes vaso-moteurs et hypertension paroxystique, crises très fréquentes, survenant quotidiennement, parfois à plusieurs reprises dans la journée, rebelles à toute thérapeutique, tant médicale que chirurgicale, et que seul le 883 F. a fait cesser. La guérison se maintient actuellement depuis plus de deux ans.

De cette observation, nous devons rapprocher le cas que nous a signalé le Docteur R. LÉVY d'une malade dont les crises angineuses très fréquentes n'avaient pas, elles aussi, été améliorées par une double stéllectomie, et qui ont été atténuées par le 883 F.

Le deuxième cas (Obs. n° 2) est celui d'un malade qui présentait des crises d'angine de poitrine presque subintrantes rendant nécessaires des doses massives de trinitrine (jusqu'à 35 dragées par jour), 10 inhalations de nitrite d'amyle, et même la morphine (0,04 par jour). Chez ce malade, les crises ont disparu depuis 7 mois.

Le troisième cas enfin (Obs. n° 3), qui nous a paru spécialement intéressant, est celui d'une malade chez laquelle l'influence heureuse du médicament était bien mise en évidence par la réapparition des crises lorsqu'on arrêta le traitement, et par leur suppression lors de sa reprise.

D'autres cas d'angors purs à électrocardiogrammes normaux (Obs. 4, 5, 6, 7) ont été très améliorés par le 883 F.

Le Docteur LICHWITZ nous a également rapporté un résultat favorable obtenu dans un angor pur.

Deux malades présentant des algies précordiales, l'une avec troubles vaso-moteurs, l'autre chez un anxieux, ont été guéris (Obs. 8 et 9).

En résumé, dans cette catégorie d'angors considérés comme purs, les résultats du traitement par le 883 F. paraissent particulièrement bons, puisque, sur 17 malades traités, 11 ont été de véritables guérisons qui, pour certains, se prolongent depuis un et même deux ans.

OBSERVATION N° 1

Angor avec hypertension paroxystique et phénomènes vaso-moteurs
(malade présentée par MM. CLERC et STERNE à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 23 avril 1937).

Madame S..., 60 ans, est atteinte depuis trois ans de crises angineuses d'un type tout à fait spécial.

Les douleurs surviennent indifféremment le jour ou la nuit, sans influence nette de l'effort. La crise est précédée d'une sensation de malaise indéfinissable et d'une ascension de la pression artérielle qui normalement aux environs de 16-9 (très instable) passe à 22-23 ou 24. Cette hypertension était toujours avant-coureuse de l'angor et quand elle était découverte par un examen fortuit permettait de le prévoir.

Puis apparaît la crise caractérisée par une douleur précordiale très intense, constrictive, angoissante, avec irradiation dans le dos, les bras et les mâchoires. En même temps existe une vasodilatation considérable de toute la moitié du corps : la face, le cou, les bras et le thorax prennent une teinte écarlate : la température locale augmente. La pression artérielle demeure élevée comme à la phase précédente et la glycémie monte légèrement (de 1 gr. à 1 gr. 60).

Au bout d'un quart d'heure environ, les symptômes s'atténuent et disparaissent.

Contrastant avec cette symptomatologie impressionnante, il n'existe, ni pendant la crise, ni hors de la crise, aucun signe d'atteinte du cœur et de l'aorte, clinique, radiographique et électrocardiographique. Malgré la longueur de l'évolution, aucun symptôme d'insuffisance cardiaque n'est jamais apparu.

L'examen général est entièrement négatif. Les antécédents et les recherches de laboratoires n'indiquent aucune étiologie satisfaisante (en particulier B.-W. négatif, examen fonctionnel du rein normal). Enfin, la fréquence des crises est extrême : elles sont quotidiennes, parfois biquotidiennes, jamais espacées de plus de

deux jours. Outre les grands accès existent plusieurs fois par jour des malaises plus atténués. Toute activité est impossible ; le psychisme est altéré par ces douleurs atroces et répétées ; la malade appelle le soulagement à grands cris et se déclare prête à tous les traitements chirurgicaux si c'est nécessaire pour obtenir un résultat, menaçant de se suicider tant la vie lui est intolérable.

Or toutes les thérapeutiques se montrent inefficaces.

La trinitrine, le nitrite d'amyle, la morphine même n'ont aucune influence appréciable.

L'iode par la bouche et intraveineux, les acides aminés intradermiques et sous-cutanés, l'acétylcholine, le bismuth, le cyanure de mercure, le benzoate de benzyle, l'ouabaïne, la digitale, l'alcool octylique, les sédatifs nervins (phytothérapie, barbituriques), la belladone, les extraits musculaires, l'yohimbine, la quinine n'amènent aucun changement.

L'anesthésie du ganglion étoilé, celle du sympathique lombaire ne sont pas plus heureuses.

La radiothérapie sur le thorax, sur la région surrénale, les ondes courtes, la diathermie sur la région thoracique sont suivies du même échec.

On propose alors à la malade l'ablation du ganglion étoilé gauche qui est faite par le Dr BAUMGARTNER, sans autre résultat qu'une accalmie très transitoire (une semaine) et l'apparition d'un syndrome de CLAUDE BERNARD-HORNER gauche.

Elle accepte ensuite que soit pratiquée du côté droit, pour compléter l'intervention précédente, une ramisection selon la technique de DANIELOPOLU, qu'exécute le Dr BAUMGARTNER.

Après une quinzaine de jours, les crises reprennent de plus belle, rendant la vie plus insupportable que jamais.

Devant les supplications de la malade, on envisage sans enthousiasme de tenter une section du splanchnique ou une thyroïdectomie. C'est alors que sont essayés les benzodioxans.

Le 21 septembre, on commence le 883 F. à la dose de 0,20 en quatre prises quotidiennes. Immédiatement, le jour même, les crises cessent, le sommeil revient, et l'état général et psychique redeviennent normaux. Le 30 septembre, on interrompt la thérapeutique ; le 2 octobre dans la journée deux crises très violentes sont observées. Dès lors, le 883 F. est utilisé sans arrêt, à la dose de 0,20. Jusqu'au 17 octobre, une seule crise et un malaise sont observés. Une interruption de 36 heures est suivie d'une crise.

On tente alors d'utiliser des doses réparties sur la journée : 15 comprimés de 0,01 en une dizaine de prises ; les résultats sont désastreux, réapparition quotidienne des crises.

On reprend alors les 0,20 de 883 F. en employant les comprimés de 0,01 pour varier le rythme de l'absorption, on voit qu'une dose de 0,05 à la fois est nécessaire pour que l'effet soit obtenu. L'injection sous-cutanée n'est pas plus active que l'ingestion. Les crises se stabilisent à une environ tous les quinze jours et peu intense.

Au bout de six mois de traitement, les crises ont presque complètement disparu. On a pu baisser le 883 F. à 0,15, puis 0,10 et maintenant 0,05, dose qui était inefficace autrefois.

Dès qu'elle ressent le malaise prémonitoire, la malade prend 0,05 de 883 F. qu'elle a en réserve et la crise avorte régulièrement. Elle ne dépasse pas actuellement la dose de 0,05 par jour.

La malade est maintenant sortie de l'hôpital et a repris une activité sociale normale. Le résultat date de près de deux ans. Les crises vaso-motrices ont complètement disparu ; par contre, la tension artérielle s'est élevée lentement et régulièrement pour atteindre d'une façon stable le chiffre actuel de 27-13. Une aussi longue administration de dioxans n'est pas allée sans des troubles digestifs intenses (brûlures gastriques, anorexie) mais la prise d'alcalins les a fait disparaître sans qu'il ait jamais été nécessaire d'interrompre la médication. C'est dans ce cas aussi qu'est survenue la décalcification mentionnée plus haut.

OBSERVATION N° 2

(Observation communiquée par MM. CLERC et STERNE)

Angor avec phénomènes spasmodiques et vaso-moteurs.

M. G., âgé de 62 ans, architecte, vient consulter le Dr STERNE le 5 décembre 1937. Il présente depuis plusieurs années des crises douloureuses à caractère angineux. Ces crises sont très fréquentes, survenant ces temps derniers environ toutes les deux heures. Elles sont surtout déclenchées par un effort, mais souvent aucune cause provocatrice n'est décelée, la crise apparaissant au milieu de la nuit, réveillant le malade.

La douleur débute au niveau de la mâchoire, puis gagne la région précordiale et le bras gauche, en se renforçant et en augmentant peu à peu d'intensité. Elle s'accompagne d'impression de constriction et d'angoisse. La crise est calmée instantanément par le nitrite d'amyle ou la trinitrine dont la malade fait une importante consommation. Au cours de la crise, la face se congestionne mais la tension artérielle ne varie pas. De plus, le malade souffre de phénomènes de claudication intermittente et de dou-

leurs de décubitus au niveau des membres inférieurs. Depuis quelques semaines, les crises sont subintrantes et rebelles aux traitements médicaux et physiothérapiques et persistant malgré l'absorption de 35 dragées de trinitrine et de 0 gr. 04 de morphine par jour.

Examen :

A l'auscultation, le cœur est normal. La tension est à 19-9. Un orthodiagramme montre un ventricule gauche très légèrement dilaté, une aorte de calibre normal, d'opacité un peu exagérée. L'électro-cardiogramme est normal.

Au niveau des membres inférieurs, on note l'existence d'un peu d'œdème. L'indice oscillométrique est faible.

Le reste de l'examen est entièrement négatif. L'urée sanguine est à 0,52. Les réactions de B.-W., de HECHT et de KAHN sont négatives.

On fait rapidement prendre au malade 0,15 de 883 F. par jour en trois prises. Après une semaine de traitement, on note une amélioration considérable, les crises sont beaucoup moins nombreuses et moins fortes ; le malade n'en a plus que 2 par jour, alors qu'il en présentait 12 et même plus avant de commencer le traitement.

Au début, l'ingestion de 883 F. a déterminé un léger effet narcoleptique et quelques troubles digestifs qui ont d'ailleurs rapidement cédé.

En raison de l'effet favorable du traitement, on conseille au malade d'augmenter les doses et de prendre 0 gr. 20 par jour en quatre prises. Au bout de trois semaines, on le remet à 0 gr. 15 par jour. La guérison reste acquise et le malade ne présente plus aucune crise ; ce résultat se maintient depuis plus de six mois actuellement.

Ces temps derniers cependant, le malade a souffert à nouveau de vagues douleurs précordiales sans que l'on puisse à proprement parler de véritables crises d'angine de poitrine.

Une augmentation de dose du médicament a eu raison de ces douleurs. Actuellement, le malade prend 0 gr. 24 par jour. Au début une dose aussi forte avait entraîné quelques phénomènes d'intolérance qui se sont apaisés peu à peu.

OBSERVATION N° 3

(Observation du Service du Professeur CLERC)

Angor solitaire.

Mme J., âgée de 54 ans, souffre depuis un an de crises à caractère angineux. Ces crises survenant à l'effort sont caractérisées par une douleur précordiale très intense, constrictive, irradiant dans le bras gauche. Elles s'accompagnent d'angoisse, d'impression de mort imminente et durent deux à trois heures, aux dires de la malade. D'abord assez espacées, 7 par mois environ, ces crises sont devenues très fréquentes depuis quelques jours, presque subintrantes. La trinitrine n'a pas d'action sur la douleur.

Aucun antécédent spécial à noter.

Examen :

L'examen pratiqué le 22 juillet 1937 reste entièrement négatif. Le cœur est normal, la tension artérielle est à 17-10.

Electro-cardiogramme normal.

Avec 0 gr. 05 de 883 F. par jour, la malade est soulagée, peut s'occuper, remonter sans peine 5 étages. Cette dose est continuée pendant 7 mois environ. Pendant ce temps, la malade n'a présenté que deux crises ; à plusieurs reprises, elle a présenté des ébauches de crise ; dans ce cas, une dose supplémentaire de 0 gr. 05 faisait immédiatement disparaître les troubles.

Dans le courant de janvier 1938, à l'occasion d'une grippe pendant laquelle elle avait interrompu le traitement, la malade voit revenir les malaises qui cèdent aussitôt qu'elle reprend le médicament.

Au début de mars 1938, la malade suspend de nouveau le traitement, elle reste bien portante durant un mois environ, puis les crises réapparaissent au rythme de une par semaine.

En augmentant la dose de 883 F. à 0 gr. 15 par jour, on fait de nouveau disparaître les crises. On baisse alors rapidement à 0 gr. 10 en raison d'un effet narcoleptique intense. En trois mois, la malade n'a présenté qu'une crise.

Récemment, on a diminué la dose de 883 F. à 0 gr. 05. Bien que ne présentant pas de crises, la malade se plaint de vagues malaises, de légères douleurs précordiales. Ayant arrêté complètement le traitement, elle a de nouveau refait une crise.

La malade suit actuellement le traitement depuis plus d'un an.

OBSERVATION N° 4

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

Angor spasmodique chez un pléthorique.

M. R..., âgé de 65 ans, souffre depuis trois ans de crises d'angine de poitrine et vient consulter le 15 octobre 1937.

Déjà, il y a une dizaine d'années, ce malade aurait souffert de légères douleurs précordiales survenant à la suite des repas ou d'un effort. Peu à peu, ces douleurs sont devenues plus intenses et plus fréquentes et depuis trois ans, les crises sont franches, survenant quotidiennement à chaque effort, surtout après les repas : le malade ne peut marcher 20 mètres sans s'arrêter. Les crises sont caractérisées par une douleur rétrosternale constrictive, irradiée au bras gauche, et de l'angoisse. Elles sont calmées par la trinitrine.

Un traitement iodé, joint aux antispasmodiques, a transitoirement soulagé le malade, mais ces temps derniers, son état s'est de nouveau aggravé.

Examen :

On se trouve en présence d'un sujet pléthorique chez qui l'examen reste entièrement négatif.

Le cœur, en particulier, à part quelques extra-systoles, est normal.

L'ortho et l'électro-cardiogramme sont négatifs.

La tension artérielle est à 13,5-7,5. L'urée sanguine = 0,40.

B.-W. négatif à plusieurs reprises.

Le malade est mis au 883 F. qu'il supporte bien, 0,10 puis 0,15 par jour se montrent inactifs. On donne alors au malade quatre comprimés de 0,05 par jour et une notable amélioration se produit.

Revu après cinq mois de traitement presque ininterrompu, à raison de 0,20 par jour, le malade dit se sentir beaucoup mieux ; la marche, la montée des escaliers sont plus faciles ; certains efforts qui, auparavant, déclenchaient une crise, sont de nouveau possibles. Cependant la marche rapide, surtout après les repas, provoque encore des crises.

Le traitement est très bien supporté. Le cœur est toujours normal. La tension artérielle reste à 13-7.

OBSERVATION N° 5

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

Angor solitaire.

M. A..., 52 ans, vient consulter le 8 juillet 1938.

En 1934, ce malade avait présenté, à la suite d'un effort violent, une crise douloureuse à siège rétrosternal, irradiant dans les bras. Cette douleur, qui s'accompagnait d'un malaise indescriptible, a cédé spontanément au bout de deux minutes.

Durant l'année 1934 et l'année 1935, pas de crise franche, simple gêne précordiale survenant à l'effort.

En 1936, toujours à la suite des repas ou d'un effort, le malade a fait à trois ou quatre reprises des crises analogues à la première, puis il reste deux ans sans souffrir.

Récemment, il y a trois semaines, les crises surviennent à nouveau très intenses et très fréquentes : 3 à 4 par jour. L'apparition de ces crises est nettement influencée par la marche rapide, les repas, les émotions. Le nitrite d'amyle les calme immédiatement.

Aucun antécédent particulier, si ce n'est une crise de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance.

Examen :

Il reste entièrement négatif.

L'électrocardiogramme est normal dans les trois dérivations.

Le malade est mis à 0,05 puis 0,10 de 883 F, qu'il supporte bien. Les crises restent aussi fréquentes mais sont moins douloureuses. Dès qu'il prend 0,15 par jour, les crises sont complètement supprimées.

Le malade, revu récemment, après un mois de traitement, ne souffre plus et a, grâce au traitement, une activité entièrement normale.

OBSERVATION N° 6

(Observation du Service du Professeur CLERC)

Angor solitaire.

M. P..., 50 ans, gardien de la paix, est examiné le 12 octobre 1937.

Il a présenté, en juillet 1934, une crise angineuse nocturne ca-

ractérisée par une douleur rétrosternale intense mais sans irradiations. Cette crise a duré 4 heures environ puis a cédé ; mais les jours suivants, le malade conserve de l'essoufflement à la marche avec légère douleur rétro-sternale.

En 1937, en montant un escalier, il ressent brusquement une douleur rétro-sternale intense, très angoissante et qui a duré deux heures environ. Le malade arrête alors de travailler pendant deux mois, puis reprend son service mais continue à présenter parfois de petites douleurs rétrosternales. Il doit marcher doucement et ne faire aucun effort.

Examen :

Cœur normal à l'auscultation.

Tension artérielle : 12-9.

Orthodiagramme : légère dilatation du ventricule gauche.

Electrocardiogramme normal.

Urée sanguine = 0,48.

B.-W. négatif.

Le malade a pris 0,10 par jour de 883 F : pas de crises, il peut marcher vite, faire des efforts sans réveiller les douleurs précordiales dont il souffrait auparavant.

Ce résultat s'est maintenu durant un mois environ ; le malade n'a plus donné ensuite de ses nouvelles.

OBSERVATION N° 7

(Observation communiquée par le Docteur BASCOURET)

M. M., âgé de 67 ans, examiné le 24 mars 1936, souffre depuis 5 ans de crises d'angine de poitrine.

Les crises surviennent à la marche ou à l'effort. La douleur débute au niveau du creux épigastrique, irradiant dans la poitrine et à la face interne des deux bras. Elle présente également une irradiation ascendante : impression de serrement, d'étouffement, d'angoisse, montant à la gorge. Actuellement, ces crises surviennent tous les jours à 2 ou 3 reprises. Jamais de crises nocturnes.

Pas d'antécédents pathologiques notables.

Examen :

Aucun symptôme anormal à l'examen physique.

Le cœur est normal à l'auscultation et à la radio. La tension artérielle est de 15-9.

L'électrocardiogramme est normal.

D'abord traité par la radiothérapie puis par l'inophylline, le malade est mis au 883 F. Une dose de 0.15 par jour en trois prises amène la disparition des crises. Ce résultat s'est maintenu un mois ; le malade n'a pas été revu depuis.

OBSERVATION N° 8

(Observation du Service du Professeur CLERC)

Algie précordiale avec troubles vaso-moteurs.

Mme M., âgée de 39 ans, souffre depuis un an de vagues algies précordiales. Ces douleurs se sont aggravées ces temps derniers et depuis un mois, au moindre effort, survient une douleur précordiale violente ne durant que quelques instants.

La malade présente également des troubles circulatoires périphériques ; la main gauche, en particulier, est rouge et gonflée. Il existe des fourmillements dans les deux jambes, surtout à gauche, s'accompagnant d'impression permanente de froid.

Aucun antécédent spécial n'est à noter. Malade réglée abondamment mais irrégulièrement.

Examen :

On note de l'acrocyanose, un dermographisme très accentué, une augmentation de la transpiration locale surtout à gauche. De ce côté également les oscillations artérielles sont moins fortes qu'à droite.

Par ailleurs, examen entièrement négatif.

Electrocardiogramme normal.

Mise à 0,10 de 883 F par jour : importante amélioration, disparition de la cyanose et du gonflement de la main et surtout grosse atténuation des angoisses précordiales.

A noter cependant un effet narcoleptique particulièrement net.

La malade n'a, malheureusement, pu être suivie que durant une dizaine de jours.

OBSERVATION N° 9

(Observation communiquée par le Docteur BENDA)

Algie précordiale chez un anxieux.

M. A., âgé de 40 ans, est un homme vigoureux et sportif qui

présente cependant, depuis déjà quelques années, de petites douleurs précordiales avec palpitations et angoisses survenant tantôt spontanément, tantôt provoquées par un effort, une marche rapide. Ces troubles inquiètent beaucoup le malade, d'autant qu'il s'agit d'un anxieux.

Examiné et suivi depuis 5 ans, tous les examens sont toujours demeurés absolument négatifs.

Les nombreuses thérapeutiques qui ont été appliquées sont restées inopérantes. On conseille au malade de prendre 0,05, puis 0,10 de 883 F par jour. Rapidement apparaît une importante amélioration. Le malade se sent bien, tous les troubles antérieurs ont disparu.

En raison de l'effet narcoleptique on baisse rapidement la dose à 0,05, d'ailleurs sans modifier l'effet favorable qui s'est maintenu un mois environ, le malade n'ayant plus ensuite donné de ses nouvelles.

OBSERVATION N° 10

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

Angor spasmodique chez un pléthorique.

M. P..., âgé de 49 ans, vient consulter le 22 avril 1937.

Il a présenté, au cours du mois d'octobre 1936, deux crises d'angine de poitrine typique dans la même journée, et a été alors examiné et traité pour aortite sans aucune amélioration. Les crises douloureuses précordiales persistent, déclenchées par l'effort, mais leur violence s'est atténuée.

Aucun antécédent pathologique spécial.

Examen :

On se trouve en présence d'un malade pléthorique. Il dit lui-même être gros mangeur et gros fumeur.

Cœur : on note un éclat du premier bruit. Le pouls est à 96.

Tension artérielle : 15-10.

L'orthodiagramme et l'électrocardiogramme sont normaux.

Le reste de l'examen est entièrement négatif.

Urée sanguine = 0,40.

B.-W. = négatif.

Une série d'injections d'hypide amène un certain soulagement, les crises douloureuses thoraciques sont moins intenses, plus d'irradiations dans le bras gauche, mais le malade se plaint de dou-

leurs cervicales et surtout scapulaires. Il est alors mis au 883 F. Quelques incidents au début du traitement ; tachycardie après l'absorption des cachets, brûlures d'estomac ; mais ces troubles ont disparu rapidement ; seul persiste un effet hypnotique très net.

Grâce à 0,15 par jour les crises angineuses ont cédé complètement et le malade ne présente presque plus de douleurs cervicales ni scapulaires. Ce résultat s'est maintenu durant 2 mois environ ; le malade a été ensuite perdu de vue.

OBSERVATION N° 11

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

Algie atypique chez une polyalgique.

Mme G..., 55 ans, examinée le 12 mars 1937, souffre de crises d'angine de poitrine depuis un an. Ces crises sont très nettement déclenchées par l'effort et sont caractérisées par l'apparition brusque d'une douleur précordiale constrictive, irradiant dans le bras et même la jambe gauche et s'accompagnant d'angoisse. Ces crises, aux dires de la malade, durent plusieurs heures. Bien que l'effort joue un rôle prédominant dans l'apparition des crises, la malade en aurait présenté à plusieurs reprises au cours de la nuit.

Antécédents :

Pleurésie dans l'enfance.

Tuberculose pulmonaire à l'âge de 18 ans, avec expectoration bacillifère.

Malade polyalgique ayant présenté des coliques hépatiques et, il y a deux mois, des crises de coliques néphrétiques.

Normalement réglée jusqu'à 48 ans. Jamais de grossesse. Mari traité pour syphilis.

Examen :

Le cœur est normal à l'auscultation, au repos et après effort. La tension artérielle est à 17-10.

L'orthodiagramme et l'électrocardiogramme sont normaux.

L'examen général demeure entièrement négatif.

Urée sanguine = 0,31.

B.-W. = négatif.

Hecht = très faiblement positif.

La malade est alors traitée par l'hypiode qu'elle supporte mal, puis par le 883 F, qui n'amène pas de soulagement appréciable. La malade continue à souffrir et le 883 F. est abandonné.

OBSERVATION N° 12

(Observation du Service du Professeur CLERC)

Angor réflexe d'origine digestive.

M. G..., âgé de 63 ans, vient consulter le 5 octobre 1937 parce qu'il présente depuis le mois de juillet, des crises douloureuses dans la région précordiale. Ces crises surviennent de jour ou de nuit et ne sont pas provoquées par l'effort. Elles sont caractérisées par l'apparition brusque d'une douleur précordiale irradiant en broche dans le dos et dans les deux bras. Cette douleur est toujours très angoissante bien qu'étant d'intensité plus ou moins forte. La crise dure de 5 à 10 minutes. La trinitrine amène un soulagement immédiat.

Ces derniers temps, les crises deviennent de plus en plus intenses et fréquentes.

Antécédents :

Réformé à 30 % pour cholécystite calculeuse avec coliques hépatiques.

Examen :

Le cœur est cliniquement, radiologiquement et électriquement normal. La tension artérielle est à 17-8. L'examen reste entièrement négatif.

Le 883 F. prescrit à doses croissantes jusqu'à 0,20 par jour, reste absolument sans effet sur les crises qui sont toujours nombreuses et fortes. Le traitement est alors rapidement abandonné. On prescrit ensuite au malade un traitement à base de génatropine et de bismuth, qui amène une amélioration manifeste ; les crises deviennent de moins en moins fortes et s'espacent peu à peu.

DEUXIEME CATEGORIE :

ANGORS PAR AORTITES

Nous avons rangé dans cette rubrique les cas d'angine de poitrine où l'existence d'une lésion de l'aorte était nettement en cause. Nous n'avons pas cru pouvoir porter avec certitude le diagnostic d'aortite en présence de simples modifications de teinte ou de calibre de l'aorte sous l'écran radioscopique à l'exclusion de tout autre symptôme clinique. Les trois malades dont nous rapportons les observations présentaient d'autres symptômes, en particulier des signes d'auscultation: double souffle de la base, qui attestaient l'atteinte sigmoïdienne. Dans deux cas en outre (Obs. 13 et 14) l'existence d'un B.-W. très positif permettait de préciser l'étiologie de cette aortite.

Les résultats du traitement par le 883 F. ont été ici encore très encourageants, et, ces trois malades ont été des succès thérapeutiques. Qu'il s'agisse d'athérome, comme dans l'observation n° 15, ou d'aortite syphilitique (Obs. 13 et 14), seul le traitement par le 883 F. a été capable d'amener une sédation des crises et une amélioration durable dans l'état des malades.

Ces résultats confirment d'ailleurs certains de ceux obtenus par le Docteur AUDIER qui rapporte en particulier l'observation d'une malade âgée de 40 ans, atteinte d'aortite syphilitique. Cette malade présentait jusqu'à 8 crises par 24 heures ; toutes les thérapeutiques étaient restées vaines ; le 883 F., à la dose de 0,15 par jour, a fait disparaître les crises. Mais cet auteur a observé à côté de ce succès des échecs chez ce type de malade.

Le Docteur R. LÉVY également a observé un cas d'angor

par aortite syphilitique qui est resté rebelle au traitement, mais il faut noter que cette aortite s'était compliquée d'une défaillance cardiaque qui dominait le tableau clinique.

OBSERVATION N° 13

(Observation du Service du Professeur CLERC,
communiquée par le Docteur STERNE)

Mme D., souffre de crises d'angine de poitrine typique. Les crises surviennent à l'occasion d'un effort, d'une marche rapide. Elles sont caractéristiques, par la douleur intense rétro-sternale avec angoisse, constriction thoracique et irradiation dans le bras gauche.

Il s'agit d'une malade syphilitique dont le B.-W. est positif.

A l'auscultation du cœur, on perçoit un double souffle. La tension artérielle est à 15-9.

L'électrocardiogramme est normal. A noter cependant une inversion de T en crise.

A l'orthodiagramme : aorte opaque et élargie.

Aucun traitement n'a pu soulager les crises de plus en plus fréquentes de cette malade. La trinitrine même ne calme les crises que d'une façon imparfaite.

Le traitement antisypilitique est resté sans action.

Soul, le 883 F., à la dose de 0,15, a pu calmer les crises et améliorer l'état de la malade.

Le résultat s'est maintenu depuis 8 mois environ.

OBSERVATION N° 14

(Observation publiée par le Docteur STERNE :
Annales de Médecine, t. 42, n° 4, novembre 1937)

Mme P., 62 ans : syphilitique, B.-W. ++, crises angineuses typiques (siège, caractère, irradiations) avec phénomènes vasomoteurs et éructations. En outre, sensation permanente d'étreinte thoracique que la malade compare à un carcan avec engourdissement du bras gauche, persistant malgré tous les traitements (trinitrine, cyanure de mercure, iode intra-veineux, ouabaine, rayons X sur le thorax), sans jamais disparaître.

Cœur cliniquement et électriquement normal. Aorte élargie (45 mm.) et sombre, sans ectasie.

Mise au 883 F., 0 gr. 10 par jour : suppression des crises, atténuation de la constriction permanente ; 0 gr. 20 par jour : suppression de tous les troubles. La malade est sortie de l'hôpital et a repris sa vie normale : elle fait son ménage et son marché et habite au quatrième étage, sans ascenseur. L'arrêt du médicament a été suivi, au bout de trois semaines, d'une rechute qui a cédé à sa reprise.

La guérison se maintient encore actuellement.

OBSERVATION N° 15

(Observation publiée par le Docteur STERNE :
Annales de Médecine, t. 42, n° 4, novembre 1937)

Mme B..., 68 ans. Crises d'angor typique avec constriction, angoisse mortelle et irradiation au bord cubital du membre supérieur gauche, avec cyanose des deux derniers doigts.

D'abord, seulement à l'effort, puis de plus en plus fréquemment, toutes les semaines, grande crise et nombreux malaises entre les crises. Un peu plus tard s'ajoutent des crises de dyspnée, parfois hémoptoïques, et une sensation permanente et légèrement angoissante de constriction thoracique.

Ces troubles sont en rapport avec une aortite : double souffle de la base souvent perceptible seulement après effort, tension artérielle : 15-5 (instable), pouls capillaire, ventricule gauche radiologiquement un peu gros. Electrocardiogramme normal. Wassermann négatif. Urée : 0 gr. 37.

De nombreux traitements sont restés inefficaces ; l'ouabaine et la trinitrine par la bouche amènent un soulagement incomplet et transitoire. Le Professeur Laubry déclare à cette femme que, seule, une intervention chirurgicale est susceptible de l'améliorer.

Avant le traitement (et après 12 injections intraveineuses de 1/4 de milligramme d'ouabaine), la malade fait des crises et des angoisses presque tous les jours, et la moindre activité physique provoque une crise. On la met alors à 0 gr. 10 de 883 F. Une seule crise en 8 jours. On passe à 0 gr. 15 : une crise tous les 15 jours ; avec 0 gr. 20, n'a presque plus eu de crises (une légère tous les mois environ) ; toutes les angoisses ont disparu, peut se promener et travailler un peu. Cet effet se maintient maintenant depuis 15

mois. Il n'y a pas eu de troubles digestifs ni de décalcification, mais de la bronchite.

La cure a donc été bien tolérée, sauf quelques sensations de battements artériels après les premières ingestions de médicament actuellement disparues. On a pu rapidement baisser les doses et avec 0 gr. 10 pro die l'amélioration se maintient.

TROISIEME CATEGORIE :
ANGORS PAR HYPERTENSION AVEC INSUFFISANCE
VENTRICULAIRE GAUCHE

Nous ne possédons que 2 observations de ce type. Chez ces malades existait une hypertension artérielle très élevée (la maxima dépassait 26 avec une minima aux environs de 10) qui, d'abord relativement bien supportée, a entraîné ensuite des signes de défaillance cardiaque, en particulier des signes d'insuffisance ventriculaire gauche, dont les crises d'angor ont été l'accident révélateur.

Chez ces deux sujets, nous avons observé par le 883 F. une amélioration des crises angineuses dimuant depuis plus de douze mois.

Il nous a cependant semblé, surtout chez l'un d'eux (Obs. n° 16), que le médicament perdait à la longue de son efficacité et, même prescrit à des doses élevées, n'empêchait plus l'apparition des crises comme il le faisait auparavant. On peut trouver sans doute une explication à ce phénomène dans l'aggravation progressive de la défaillance cardiaque, malgré les cures tonicardiaques associées au 883 F.

OBSERVATION N° 16

(Observation du Service du Professeur CLERC,
communiquée par le Docteur DELEMAIRE)

Mme P..., âgée de 64 ans, est suivie dans le Service depuis l'année 1935 pour hypertension artérielle qui a été relativement bien tolérée jusqu'en 1937. C'est à ce moment que la malade commence à souffrir de douleurs précordiales constrictives, irradiant

diagramme. Effet nul de l'Ouabaïne buccale à fortes doses, de l'iode, des sédatifs, du benzoate de benzyle.

Mise au 883 F. avec 0 gr. 10, effet nul ; 0 gr. 15 : atténuation des crises ; 0 gr. 20 : sédation complète. Le traitement est interrompu au bout d'une semaine. Pendant deux mois, la malade n'a pas eu de crise. Elle se sent bien et sa tension artérielle est revenue à 24-12. L'insuffisance cardiaque, loin de s'aggraver, a été améliorée au contraire. Les crises ont ensuite reparu et le 883 F. repris les a complètement supprimées durant quatre mois.

Jusqu'en mai 1938, la malade a pris de façon irrégulière 0 gr. 20 par jour de 883 F. et n'a plus présenté de crise. Depuis mai 1938, elle prend toujours de façon intermittente 0 gr. 10 par jour. Elle ne souffre pas, son cœur est normal à l'auscultation, mais sa tension artérielle reste à 27-11.

La guérison se maintient depuis 18 mois.

QUATRIEME CATEGORIE :
ANGORS AVEC MODIFICATIONS
ELECTROCARDIOGRAPHIQUES PERMANENTES

Dans cette quatrième catégorie, nous avons fait entrer tous les cas d'angine de poitrine où il existait des anomalies permanentes, des tracés électrocardiographiques par opposition aux anomalies transitoires observées parfois seulement au cours d'une crise.

Certains de ces malades ne présentaient souvent aucun symptôme clinique anormal et seul l'électrocardiogramme mettait en évidence l'atteinte coronarienne. Chez d'autres, au contraire, existaient des signes de défaillance cardiaque : œdèmes, hépatomégalie ou accidents respiratoires, qui apparaissaient fréquemment comme secondaires aux troubles de nutrition du myocarde.

C'est dans cette catégorie que les résultats thérapeutiques sont les moins favorables.

Nous avons recueilli les observations de 19 malades de ce type, et suivant les anomalies électro-cardiographiques qu'ils présentaient, nous les avons répartis en 2 groupes :

— le premier, où il n'existait que des anomalies peu importantes des tracés : inversion de T en D1 ou D2, simple encoche isolée de R, onde Q en D3 ;

— le second, où les électrocardiogrammes étaient plus atypiques et où existaient des anomalies frappant à la fois le bloc Q. R. S. et l'onde T avec parfois aspect de bloc de branches.

Le premier groupe comprend 12 malades.

Parmi ceux-ci, nous avons observé après traitement par

le 883 F.: 5 améliorations durables (Obs. n^{os} 18, 19, 20, 21 et 22). Il s'agissait de sujets dont l'examen clinique était resté pratiquement négatif, mis à part l'existence de légères anomalies des électrocardiogrammes.

Deux autres malades (Obs. 23 et 24) n'ont été améliorés que de façon transitoire. Ils ne présentaient cependant qu'une simple inversion de l'onde T. Après une suppression des crises pendant deux ou trois mois, l'heureux effet du médicament s'est atténué pour l'un et a complètement disparu pour l'autre.

Les 5 derniers malades de ce groupe (Obs. 25, 26, 27, 28 et 29) ont été des échecs thérapeutiques complets ; le 883 F. n'a eu aucune action sur les crises. L'un d'eux, dont l'examen clinique et électrocardiographique était resté complètement négatif, a succombé au cours du traitement à un infarctus du myocarde.

Le deuxième groupe comprend 7 malades dont les électrocardiogrammes étaient plus profondément modifiés.

Nous n'avons, chez ces sujets, observé que deux succès thérapeutiques durables.

Le premier (Obs. n^o 30) chez un malade qui présentait à l'auscultation un bruit de galop, et à l'électrocardiogramme une inversion de T en D1 et une encoche de R.

Le second (Obs. n^o 31), chez un angineux qui présentait par ailleurs des signes de défaillance cardiaque : bruit de galop, dyspnée d'effort et dont les tracés étaient franchement anormaux. On a obtenu par le 883 F. une suppression des crises qui étaient jusque-là restées rebelles à tout traitement, et une amélioration de l'électrocardiogramme : redressement de l'onde T précédemment inversée.

Trois autres malades n'ont été améliorés que très faiblement ou d'une façon transitoire. L'un (Obs. n^o 32) présentait à côté d'importants signes de défaillance cardiaque, des symptômes neurologiques dont l'étiologie n'a pu être précisée. Dans ce cas, en outre, le traitement a été suivi de façon très irrégulière. Les deux autres sujets (Obs. 33 et 34) présentaient de profondes anomalies électrocardiographiques

frappant le bloc Q. R. S. et l'onde T. L'amélioration n'en a pas moins été nette, malheureusement elle fut très transitoire : un mois ou deux et ces deux malades sont morts, l'un subitement, l'autre avec un tableau de thrombose coronarienne subaiguë.

Deux échecs (Obs. n^{os} 35 et 36) enfin ont été observés chez des malades qui présentaient des électrocardiogrammes très anormaux et une insuffisance cardiaque prononcée.

OBSERVATION N° 18

(Observation du Service du Professeur CLERC)

M. A..., âgé de 60 ans. Vient consulter le 30 juin 1938. Depuis 4 mois environ, ce malade présente à l'effort des douleurs précordiales constrictives irradiant dans les deux bras, surtout à gauche et s'accompagnant parfois d'angoisse. Les crises sont très courtes, une demi-minute environ ; elles cèdent immédiatement à l'arrêt de l'effort. Même en dehors des crises, le malade se plaint d'un endolorissement permanent de la région précordiale.

Aucun antécédent pathologique notable.

Examen :

Le cœur est régulier et normal, malgré un petit souffle systolique sans irradiations et variable avec les positions du malade. Le pouls est à 80. La tension artérielle est de 13,5-8.

A l'orthodiagramme : cœur de volume normal, aorte normale.

A l'électrocardiogramme : T inverse en DI.

Le reste de l'examen est entièrement négatif. B. W. négatif.

Le malade est mis au 883 F. aux doses croissantes. Pas de signes d'intolérance, si ce n'est au début un peu de somnolence. Malgré une dose de 0 gr. 15 par jour, rapidement atteinte, le malade n'éprouve aucune amélioration ; les crises persistent à l'effort. Dès qu'il prend 0 gr. 20 par jour, son état s'améliore brusquement, le malade ne souffre plus d'aucune façon, même l'endolorissement précordial a disparu. Il est euphorique et a repris son activité antérieure.

Actuellement, on a pu baisser la dose à 0 gr. 15 par jour et la guérison des crises reste acquise depuis 5 mois environ. L'électrocardiogramme n'a pas été modifié.

OBSERVATION N° 19

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

M. L..., 60 ans, souffre depuis un an environ de crises d'angine de poitrine. Ces crises surviennent surtout à la suite d'un effort ou d'une émotion, mais apparaissent même quelquefois au repos. Elles ont été d'abord très fréquentes, presque subintrantes, interdisant au malade toute activité, puis se sont espacées. Néanmoins, la marche rapide, la montée d'un escalier, déclenche immédiatement la douleur. La cessation de l'effort, la Trinitrine, calment la crise.

Aucun traitement n'a pu soulager le malade.

Examen :

Cœur normal à l'auscultation et à l'orthodiagramme.

Tension artérielle : 15-9.

Electrocardiogramme : crochetage de R en D² - extrasystoles après effort.

Par ailleurs, examen négatif. B. W. négatif.

Mis au 883 F. à doses croissantes jusqu'à 0 gr. 20 par jour. Aucun accident d'intolérance. Amélioration très nette, peut marcher longtemps et vite, peut même monter les escaliers. Conserve cependant de légères douleurs précordiales à l'effort prolongé. Ce malade est suivi depuis 5 mois. Malgré une diminution des doses à 0 gr. 15, puis 0 gr. 10, l'amélioration persiste.

OBSERVATION N° 20

(Observation communiquée par M. le Docteur STERNE)

M. A..., 72 ans, souffre depuis longtemps de crises d'angine de poitrine provoquées par l'effort. Il n'a jamais présenté de signes de défaillance cardiaque. Ces crises ont été jusqu'à présent rebelles à toute thérapeutique.

Examen :

Cœur régulier, léger souffle systolique de la base. Tension artérielle 19-8.

Electrocardiogramme : prépondérance gauche, légère encoche de R.

Mis à 0 gr. 10, puis 0 gr. 15 de 883 F. qu'il tolère bien ; importante amélioration, n'a presque plus de crises ; tolérance plus grande à l'effort. Ce résultat se maintient depuis 6 mois.

OBSERVATION N° 21

(Observation communiquée par le Docteur BASCOURET)

M. J..., 67 ans, souffre depuis 6 mois de douleurs précordiales constrictives, survenant à l'effort, irradiant au bras gauche et dans le dos. L'examen clinique est entièrement négatif, mais l'électrocardiogramme montre : prédominance gauche, élargissement des complexes, onde Q en D³.

Un traitement par l'Inophylline et la radiothérapie amène un soulagement transitoire.

Le malade est mis ensuite au 883 F. et il est très amélioré en prenant 0 gr. 15 par jour. Les crises sont plus rares et beaucoup moins fortes. Cette amélioration s'est maintenue pendant 4 mois, la dose ayant été diminuée à 0 gr. 10 par jour.

Une dose trop basse ou l'interruption momentanée du traitement font immédiatement réapparaître les crises.

Prend depuis 9 mois actuellement 0 gr. 10 par jour et ne souffre que rarement.

OBSERVATION N° 22

(Observation du Service du Professeur CLERC)

Mme L..., 53 ans, est suivie dans le service depuis mai 1934. Elle présentait déjà à ce moment des crises d'angine de poitrine depuis 5 ans environ. Au début, crises typiques d'angine d'effort : douleur précordiale constrictive avec irradiation et paresthésie du bras gauche ; angoisse extrême, sensation de mort imminente.

Ces crises survenaient toujours à la suite d'un effort, surtout après les repas. Elles ne duraient que quelques secondes et étaient calmées par la cessation de l'effort et par la Trinitrine.

Peu après, ces crises se sont répétées de plus en plus fréquemment, déclenchées par des efforts de moins en moins violents. A la longue même, les crises surviennent spontanément, en dehors de l'effort, même durant la nuit, réveillant la malade. Elles s'accompagnent alors de phénomènes dyspnéiques et leur durée s'accroît parfois jusqu'à quelques heures.

Au moment où la malade entre dans le service, les crises sont presque subintrantes, obligeant la malade à supprimer toute activité.

Examen :

Malade légèrement dyspnéique. A l'auscultation, le cœur est régulier, il existe un bruit de galop, le pouls est à 80, la tension artérielle est de 19-12.

Orthodiagramme : T inverse en D² et D³. Onde Q en D³.

Par ailleurs, examen négatif.

La malade a été suivie dans le Service depuis 1934, elle y a subi de nombreux traitements tonicardiaques qui ont déterminé des périodes d'amélioration suivies toujours de rechutes. Elle a continué à présenter des crises d'angine de poitrine.

Le 14 janvier 1938, on commence un traitement par le 883 F., aucun symptôme d'intolérance, si ce n'est au début une légère somnolence. Une amélioration importante se produit aussitôt et les crises d'angine de poitrine qui étaient presque quotidiennes disparaissent avec une dose de 0 gr. 15 par jour, que l'on peut d'ailleurs baisser rapidement à 0 gr. 05 par jour.

Cette amélioration s'est maintenue durant plus de 4 mois, puis les crises ont tendance à réapparaître. Elles sont loin d'ailleurs d'avoir la fréquence et l'intensité d'avant le traitement ; il s'agit là plutôt de malaises, d'oppression, d'angoisse survenant à l'effort ou après les repas et nécessitant la Trinitrine. On est alors obligé d'augmenter les doses et la malade a repris successivement 0 gr. 10, puis 0 gr. 15 de 883 F. qui ont atténué ses troubles.

Elle est encore suivie actuellement, prend toujours 0 gr. 15 par jour et ne présente plus de grande crise. Elle se plaint seulement d'éprouver de temps à autre, à l'effort ou après les repas, une impression de malaise avec légère douleur précordiale. Ce résultat se maintient depuis 10 mois environ.

OBSERVATION N° 23

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

M. L..., 59 ans, vient consulter en octobre 1937. Il se plaint de douleurs rétrosternales survenant à l'effort. Ces douleurs, très pénibles, surviennent surtout après les repas, à l'occasion d'une marche rapide. Elles s'accompagnent d'oppression, d'angoisse, de

striction de la gorge qui a été, dans certains cas, le phénomène dominant. Si le malade reste au repos, il ne présente pas de crises. La Trinitrine calme immédiatement la douleur.

Antécédents :

Diabétique depuis 18 ans.

Examen :

Cœur normal à l'auscultation. Tension artérielle 19,5-11.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

Aucun autre symptôme anormal à l'examen clinique.

Orthocardiogramme : cœur de volume normal, aorte opaque, non déroulable.

Electrocardiogramme : T inverse en D¹ et D² : légère encoche de R.

B. W. négatif.

Urée sanguine = 0,43.

Le 883 F. prescrit à la dose de 0 gr. 15, puis 0 gr. 20, n'amène qu'une amélioration légère : le malade peut marcher plus facilement et plus longtemps, mais présente encore des douleurs constrictives à l'effort, surtout au niveau de la gorge. Sauf au début, une légère somnolence, pas de signes d'intolérance au médicament. Comme le 883 F. ne calme qu'incomplètement les crises et semble perdre rapidement de son efficacité, on lui adjoint une anesthésie du ganglion stellaire gauche qui agit favorablement, mais d'une façon transitoire.

Le malade continue à prendre 0 gr. 15 par jour de 883 F. sans voir disparaître complètement ses crises qui sont toutefois moins fréquentes et moins fortes. Ayant arrêté le traitement, il a observé une recrudescence des douleurs qui ont été de nouveau atténuées par la reprise du médicament. Ce malade n'a été suivi que pendant 2 mois.

OBSERVATION N° 24

(Observation du Service du Professeur CLERC, communiquée
par le Docteur STERNE)

M. T..., 44 ans, vient consulter en mars 1937 pour des douleurs précordiales survenant à l'effort. La douleur survient exclusivement au cours de la marche, elle débute en général au niveau du bras gauche puis gagne la région thoracique. Elle est très intense et s'accompagne de constriction et d'angoisse. Cette dou-

leur ne cède pas quand le malade cesse de marcher, elle persiste, d'ailleurs atténuée, et l'oblige à s'aliter.

Aucun antécédent spécial à noter.

Le cœur est normal à l'auscultation, la tension artérielle est à 15-10.

A l'orthodiagramme : dilatation du ventricule gauche, aorte élargie (3 cm³) non déroulable.

Electrocardiogramme : T inverse en D¹ ; prépondérance gauche.

Par ailleurs, l'examen reste entièrement négatif.

Prescrit à la dose de 0 gr. 20 par jour, le 883 F. a amélioré considérablement le malade pendant deux mois ; mais le traitement ayant été interrompu, les crises réapparaissent de plus en plus fortes et fréquentes. Malgré la reprise du médicament, l'amélioration antérieure ne se reproduit pas. Seule une anesthésie du ganglion stellaire gauche a pu soulager le malade de façon d'ailleurs transitoire.

OBSERVATION N° 25

Mlle M..., 52 ans, souffre depuis une dizaine de jours d'algies précordiales irradiant au bras gauche et survenant à l'effort.

Examen :

Cœur : régulier, souffle systolique mitro-aortique.

Ortho et électrocardiogramme normaux.

Examen par ailleurs entièrement négatif.

Mise au 883 F. jusqu'à 0 gr. 20 par jour, quelques troubles digestifs. Aucune amélioration, continue à souffrir au moindre effort. Décédée, en cours de traitement, d'infarctus du myocarde survenu un mois environ après l'apparition des premiers troubles.

OBSERVATION N° 26

(Observation communiquée par le Docteur STERNE,
Service du Professeur CLERC)

M. A..., 50 ans, souffre depuis 4 ans environ de crises d'angine de poitrine rythmées par l'effort.

L'examen de ce malade est entièrement négatif. Le cœur est normal. La tension artérielle est de 19-11. B. W. négatif.

Seul l'électrocardiogramme révèle une inversion de T en D².

Aucune amélioration ne survient par le traitement au 883 F., qui est d'ailleurs rapidement abandonné.

OBSERVATION N° 27

M. D..., 48 ans, est hospitalisé dans le Service du Professeur CLERC en mai 1938, pour des douleurs précordiales et des douleurs au niveau des membres inférieurs avec gêne de la marche.

Les douleurs précordiales sont apparues au cours de l'année 1937. Elles sont provoquées par l'effort, mais surviennent également au cours de la nuit, réveillant le malade. De siège rétrosternal, elles irradient dans le dos et surtout au membre supérieur gauche. Ces douleurs sont très intenses et s'accompagnent d'angoisse, de constriction thoracique et parfois d'impression de plénitude gastrique. Leur durée varie de 1/2 heure à 3 heures et même davantage. La fin de la crise est souvent marquée par des éructations.

Le malade a subi deux anesthésies du ganglion stellaire gauche ; la première n'a amené qu'un soulagement transitoire et la seconde est restée sans effet.

Les douleurs des membres inférieurs sont d'apparition plus récente et ne datent que de trois mois environ. Elles donnent lieu au syndrome typique de claudication intermittente d'origine artérielle.

Examen :

Cœur : bruit de galop. Pouls à 100. Tension artérielle 23-11.

Orthodiagramme : dilatation isolée du ventricule gauche.

Electrocardiogramme : T inverse dans les trois dérivations.

Au niveau des membres inférieurs, légère cyanose avec refroidissement et diminution de l'amplitude des oscillations artérielles.

Urée sanguine : 0,38.

B. W. négatif.

Mis au 883 F. à doses croissantes jusqu'à 0 gr. 20 par jour. Aucune amélioration des crises angineuses. Aucune action sur les douleurs des membres inférieurs.

OBSERVATION N° 28

(Service du Professeur CLERC)

M. de L..., 64 ans, est suivi dans le Service du Professeur CLERC depuis juin 1937, pour des crises douloureuses thoraciques à caractère angineux. Ces crises surviennent exclusivement à l'effort et sont de plus en plus fréquentes. Actuellement, la moindre

marche, la moindre émotion, déclenchent la douleur ; même au repos existe un endolorissement permanent de la région précordiale. Une stellectomie gauche n'a amené aucune amélioration.

Antécédents :

Père mort d'angine de poitrine, grand-père mort tabétique.

Examen :

Cœur : quelques extrasystoles, accentuation du 2^e bruit, tendance au galop. Pouls 104. Tension artérielle 22-12.

Orthodiagramme : dilatation du ventricule gauche.

Electrocardiogramme : T inverse en D² et D³.

Malgré un traitement progressif et de fortes doses (0 gr. 30) de 883 F., aucune amélioration ne se produit. Ayant pris 0 gr. 10 de 883 F., en une seule prise, a ressenti un très violent malaise avec vomissements et tendance syncopale.

OBSERVATION N° 29

(Observation du Service du Professeur CLERC,
communiquée par le Docteur STERNE)

M. M..., 64 ans, vient consulter en août 1938. Il souffre depuis deux ans de crises d'angine de poitrine typiques survenant au début exclusivement à l'effort et depuis un an survenant également la nuit. Les crises sont calmées par la Trinitrine.

Examen :

L'examen reste entièrement négatif. Seul l'électrocardiogramme révèle une onde Q. de grande amplitude en D³.

Le traitement par le 883 F. à doses croissantes jusqu'à 0 gr. 20 par jour reste absolument inactif. Les crises sont aussi fréquentes et intenses qu'auparavant.

OBSERVATION N° 30

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

M. L..., 59 ans, souffre depuis deux ans de crises d'angine de poitrine. D'abord amélioré par une cure toni-cardiaque, il aurait fait en février 1938 une crise d'œdème aigu du poumon. Depuis, recrudescence des crises.

Examen :

Cœur : claquement du 2^e bruit. Bruit de galop. Tension artérielle : 13-10.

Orthodiagramme : cœur de volume normal, aorte élargie, opaque et déroulée.

Electrocardiogramme : crochetage de R. Inversion de T en D¹.

Mis au 883 F. à doses croissantes et jusqu'à 0 gr. 15 par jour. Bonne tolérance. Importante amélioration. A repris une activité normale. A pu baisser la dose à 0 gr. 05 par jour et même interrompre le traitement pendant 15 jours sans souffrir à nouveau.

Actuellement, prend 0 gr. 10 par jour et se maintient en bon état depuis 3 mois.

OBSERVATION N° 31

(Malade du Service du Professeur CLERC. Docteur STERNE).

M. B., 46 ans, est suivi dans le Service du Professeur CLERC depuis mai 1936. Il avait présenté à deux reprises, à cette époque, une crise d'angine de poitrine très intense et de longue durée. L'une de ces crises était apparue au milieu de la nuit ; il se plaint depuis de douleurs précordiales et brachiales peu intenses survenant à l'effort et lui interdisant toute activité.

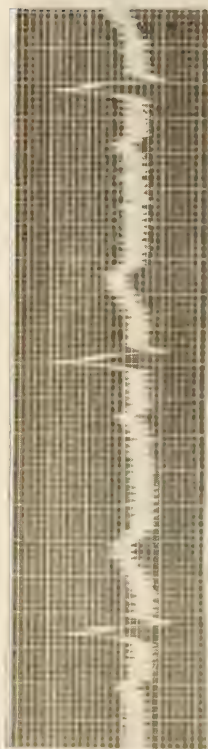
Examen :

Cœur : assourdissement des bruits, bruit de galop. Pouls, 110. Tension artérielle, 11-7.

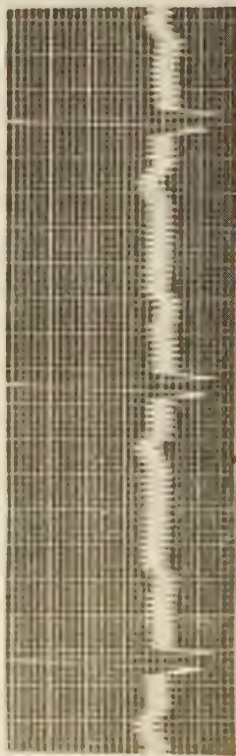
Electrocardiogramme : complexes déformés, encoche de R. T. inverse en D² et D³, onde Q en D³. Par ailleurs, examen négatif.

Des cures tonicardiaques successives, l'inophylline, une infiltration à la novovaïne du ganglion stellaire gauche n'amènent que des améliorations très transitoires et n'influent que peu sur les crises.

En mai 1937, le malade est mis au 883 F. dont il prend 0 gr. 15 par jour, quelques palpitations et un peu de somnolence après l'ingestion du médicament. Se sent beaucoup mieux, les douleurs thoraciques et l'angoisse ont presque disparu ; le malade peut marcher, monter les escaliers sans souffrir. Les électrocardiogrammes sont améliorés ; redressement du T inversé. Le malade a pu ensuite baisser les doses de 883 F. à 0 gr. 15, puis 0 gr. 10 et même 0 gr. 05 par jour sans voir reparaitre les crises angineuses. Il est dans l'ensemble très amélioré mais souffre encore à l'effort



1



2



3

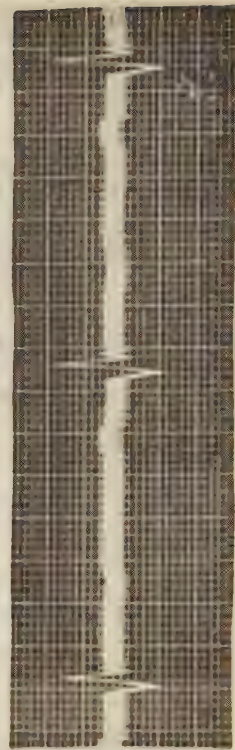


PLANCHE I
MALADE DE L'OBSERVATION 31

Avant traitement par le 883 F.

Après 10 jours de traitement par le 883 F.
Redressement du T en D²

Electrocardiogrammes du Service du Professeur CLERC

prolongé de petites douleurs précordiales constrictives et d'engourdissement du bras.

Ayant interrompu momentanément le traitement, il a présenté, 5 jours après la prise de la dernière dose de 883 F., une crise d'angine de poitrine très violente ayant duré une demi-heure.

Récemment, le malade s'est plaint d'une augmentation de fréquence et d'intensité de ses douleurs. Il ne prenait alors que 0 gr. 025 par jour. Dès que l'on a augmenté la dose, les troubles ont cédé de nouveau. L'amélioration persiste actuellement depuis plus d'un an.

OBSERVATION N° 32

(Observation du Service du Professeur CLERC,
communiquée par le Docteur DELAMARE.)

M. D..., âgé de 49 ans, est soigné pour hypertension artérielle depuis l'année 1931. Grâce à l'iode, aux traitements toni-cardiaques, à l'alcool octylique, cette hypertension a été relativement bien supportée jusqu'en avril 1936. A ce moment, à l'occasion d'efforts, il présente à plusieurs reprises des crises douloureuses précordiales constrictives à irradiations scapulaires s'accompagnant d'oppression et d'angoisse. Les crises très fréquentes sont calmées par la trinitrine.

Antécédents :

Aurait, à l'âge de 26 ans, contracté la syphilis et a été traité dès la période de chancre. Le B.-W. est toujours resté négatif.

Examen :

Malade obèse (116 kgr.), asthénique, légèrement dyspnéique.

La tension artérielle est de 27-13. Il existe à l'auscultation du cœur un bruit de galop.

A l'orthodiagramme, dilatation du ventricule gauche, aorte élargie.

A l'électrocardiogramme : prédominance gauche, R. croché, T inversé en D1. Par ailleurs, ce malade obèse se plaint de crises de céphalée très violentes, de baisse de la vision. Il est polyurique (3 à 4 litres par jour), mais non glycosurique. Il existe des poussées brusques et éphémères de température à 40° qu'on ne peut expliquer.

L'examen du champ visuel et du fond d'œil, des radiographies du crâne ne révèlent rien d'anormal.

Ce malade est suivi et traité jusqu'en mai 1937 par de multiples

médications antispasmodiques et tonicardiaques. Mais si les signes de défaillance cardiaque s'améliorent, les crises angineuses persistent avec autant de fréquence.

C'est dans ces conditions qu'en mai 1937 on commence le traitement par le 883 F. associé à l'ouabaïne.

Pendant un mois, il prend 0 gr. 20 par jour, une légère amélioration se produit, le malade se sent mieux, les douleurs précordiales sont moins fortes, et moins prolongées ; leurs irradiations scapulaires sont moins pénibles, néanmoins le malade est encore incapable du moindre effort.

En raison de troubles digestifs, gastralgie, vomissements, on conseille au malade de ramener la dose de 883 F. à 0 gr. 10 par jour. Pendant sept mois, jusqu'en février 1938, la légère amélioration constatée se maintient bien que les signes cardiaques aient évolué : arythmie complète avec à l'électrocardiogramme fibrillation auriculaire, extrasystoles, atypies ventriculaires.

Récemment le malade s'est fait de nouveau hospitaliser. Il présentait alors des signes de grande insuffisance cardiaque compliquée d'infection au niveau de la jambe droite. Il a abandonné le 883 F. depuis plusieurs mois.

OBSERVATION N° 33

(Observation communiquée par le Docteur STERNE,
Service du Professeur CLERC.)

M. G., 52 ans, voyageur de commerce, est examiné en mai 1937. Brusquement, il y a trois mois, il a présenté une douleur précordiale atroce, avec irradiation douloureuse dans le bras gauche, constriction thoracique et angoisse. Cette douleur a persisté une heure environ.

Depuis, il n'a plus présenté de crise aussi franche mais ressent fréquemment dans la journée des malaises avec angoisse, oppression, légère constriction thoracique.

Antécédents :

A contracté la syphilis en 1914 et n'a pratiquement pas été traité (une série de bismuth récemment). Cependant B.-W. négatif. A noter que plusieurs membres de sa famille sont morts d'angine de poitrine.

Examen :

Cœur normal à l'auscultation. Tension artérielle, 17-9.

Orthodiagramme : dilatation du ventricule gauche, aorte élargie : 4 cm.

Electrocardiogramme : complexe très atypique : inversion de T dans les trois dérivations, encoche et élargissement de R — image de bloc de branches.

Dès que le malade prend 0 gr. 15 de 883 F. tous ses malaises disparaissent : il dort mieux, peut marcher sans aucun troubles, « se sent revivre » et recommence à voyager. Aucune crise pendant deux mois, mais ayant interrompu le traitement, il présente à nouveau des algies précordiales avec constriction et angoisse. La reprise du traitement fait à nouveau cesser ses malaises. Mais le malade meurt subitement après deux mois environ d'amélioration.

OBSERVATION N° 34

(Observation communiquée par le Docteur STERNE)

M. L... souffre depuis 9 ans de douleurs précordiales et rétro-sternales déclenchées par l'effort et calmées par la trinitrine. Ces douleurs, gênant la marche, sont surtout fréquentes après les repas. Ce malade a déjà été traité pour aortite et a pris sans succès de nombreux médicaments. Il présente depuis quelque temps des crises nocturnes. Pas de dyspnée, ni d'œdème.

Examen :

Cœur : il existe un souffle systolique de la base et un bruit de galop. La tension artérielle est de 15,5-6.

A l'orthodiagramme, le cœur est normal ; l'aorte est opaque et large à son origine.

Electrocardiogramme : T inverse en D¹ et D², bas voltage. Elargissement et crochetage de R. ; B.-W. = négatif.

Le malade est mis au 883 F. à la dose de 0 gr. 15, puis 0 gr. 20 par jour et se trouve très amélioré. Il marche plus facilement, peut faire des efforts mais il présente encore des crises nocturnes.

Très rapidement (15 jours environ) l'action du médicament semble s'émousser et les crises sont de plus en plus nombreuses, surtout la nuit.

Le 883 F. est abandonné, les crises restent rebelles à toute thérapeutique. Le malade a succombé peu après aux progrès d'une coronarite progressivement thrombosante.

OBSERVATION N° 35

(Observation du Service du Professeur CLERC,
communiquée par le Docteur DELAMARE.)

M. R..., âgé de 54 ans, a présenté à deux reprises en août 1936 et en mars 1937 deux crises d'angine de poitrine de longue durée (deux heures) survenues en dehors de l'effort. Depuis, il souffre fréquemment de douleurs précordiales survenant au moindre effort, et même souvent au repos. A présenté à plusieurs reprises de l'œdème des jambes et des crises de dyspnée avec expectoration mousseuse.

Examen :

Cœur irrégulier, extrasystoles, bruit de galop. Pouls à 100. Tension artérielle, 16-11.

Le foie déborde de quatre travers de doigt, est douloureux.

Bases pulmonaires congestionnées.

Urée sanguine = 0,39.

B.-W. négatif.

Orthodiagramme : augmentation de volume du ventricule gauche avec participation des cavités droites.

Electrocardiogramme : complexes ventriculaires atypiques, inversion de T, complexes élargis et crochétés.

Amélioré par le traitement tonicardiaque, il présente toujours des douleurs précordiales constrictives irradiant au bras gauche.

Aucune amélioration des crises par le 883 F.

OBSERVATION N° 36

M. S..., 65 ans, est hospitalisé en mai 1938 dans le Service du Professeur CLERC pour crises d'angine de poitrine. Au début, ces crises étaient uniquement provoquées par l'effort et étaient espacées. Actuellement, elles surviennent même la nuit au repos, et se reproduisent plusieurs fois par 24 heures. A plusieurs reprises, le malade a présenté pendant la nuit des crises de pseudo-asthme cardiaque.

Examen :

Cœur régulier mais assourdi, gros souffle systolique en écharpe. Tension artérielle, 11-5. Pouls = 70.

Le foie, non douloureux, déborde de trois travers de doigt le rebord costal.

Orthodiagramme : dilatation du ventricule gauche avec participation des cavités droites. Aorte élargie et opaque.

Electrocardiogramme : inversion de T dans les trois dérivations, diminution de voltage, complexes crochetés et élargis.

B.-W. négatif.

Urée sanguine = 0,41.

Mis au 883 F. à doses progressives croissantes, jusqu'à 0 gr. 20, aucune amélioration, continue à avoir des crises.

RESULTATS DU TRAITEMENT

Si nous considérons de façon globale le nombre de malades traités dont nous avons relevé l'observation, nous obtenons les chiffres suivants : sur 43 cas d'angine de poitrine, nous avons observé :

- 24 améliorations considérables ou guérisons ;
- 7 améliorations faibles ou transitoires ;
- 12 échecs complets.

La proportion de succès thérapeutique, quelle que soit par ailleurs l'étiologie des crises angineuses, est donc dans notre statistique de 55 % environ. Le Docteur AUDIER, dans une récente communication à la Société Française de Cardiologie, a apporté une statistique comparable mais moins favorable. En effet, sur 21 cas traités, il a observé :

- 8 améliorations durables ou guérisons ;
 - 7 améliorations faibles ou transitoires ;
 - 6 échecs complets, dont 2 aggravations,
- soit seulement 38 % de succès complets.

Il est intéressant de noter que dans notre statistique, la plus forte proportion de succès est donnée par les angors dits solitaires (première catégorie). Sur 17 cas traités, en effet, nous avons relevé :

- 4 échecs ;
- 2 améliorations faibles ou transitoires ;
- 11 succès.

C'est dans ces formes, où il n'existe aucun signe cardiovasculaire cliniquement décelable, où un élément spasmodique et l'effort semblent jouer un rôle, que le traitement par le 883 F. paraît particulièrement indiqué.

De cette première catégorie, nous rapprocherons, quant

aux résultats, celle des angors par aortite (deuxième catégorie). Dans ces formes encore où il n'existe pas de troubles de la circulation intracardiaque, où le cœur n'est pas défaillant, et où les électrocardiogrammes sont à peu près normaux, les résultats du traitement sont excellents puisque sur 5 cas nous avons noté 4 guérisons. Le seul échec observé était d'ailleurs un angor par aortite syphilitique compliqué d'une défaillance cardiaque prononcée.

On relève également une action favorable du 883 F. chez les angineux présentant une hypertension artérielle avec insuffisance ventriculaire gauche plus ou moins accusée. Sur deux malades traités nous avons deux améliorations considérables.

Il faut noter que ces deux améliorations ont été obtenues chez des malades qui ne présentaient au début que peu de signes de défaillance cardiaque, l'hypertension étant bien tolérée.

La dernière catégorie d'angors (quatrième catégorie) donne une statistique beaucoup moins bonne. Il s'agit de sujets plus gravement atteints, chez qui existent de graves lésions coronariennes et des anomalies permanentes des traces électrocardiographiques. On observait fréquemment chez ces malades une insuffisance cardiaque secondaire aux troubles de nutrition du myocarde. Sur 19 observations que nous possédons, nous avons noté :

7 améliorations durables ;

5 améliorations transitoires, deux malades de ce groupe d'abord soulagés sont décédés en cours de traitement ;

7 échecs.

La proportion d'échecs complets chez ces malades est donc beaucoup plus élevée que chez les sujets atteints d'angor isolé. Elle atteint 37 % dans la quatrième catégorie, alors qu'elle n'est que de 23 % dans la première.

On ne peut cependant conclure de cette évaluation que la véritable indication du traitement par le 883 F. soit les angors qui apparaissent comme cliniquement isolés. Il existe en effet dans la quatrième catégorie des angors nettement

améliorés par le médicament. Certes, dans cette catégorie, les malades du premier groupe dont les électrocardiogrammes sont le moins modifiés, donnent la plus forte proportion d'améliorations : 45 % contre 28,50 % au second groupe. Il est pourtant difficile d'admettre un rapport constant entre l'importance des modifications électrocardiographiques et l'influence du traitement. Certains malades, en effet, dont les tracés étaient très anormaux, ont été nettement améliorés ; d'autres au contraire, dont les électrocardiogrammes étaient peu modifiés (simple inversion de T), furent des échecs thérapeutiques complets.

Il semble, en définitive, qu'il soit impossible de prévoir par l'examen clinique le plus minutieux, les résultats d'un traitement qui reste donc indiqué chez tous les sujets atteints d'angine de poitrine.

D'ailleurs, si la plus ou moins grande gravité des lésions cardiaques paraît expliquer en partie les échecs observés, il semble que la susceptibilité, la réceptivité variable des individus vis-à-vis du médicament influent sur son action. Peut-être, l'emploi de doses plus élevées que celles utilisées permettrait-il d'augmenter le nombre de guérisons, mais on se rapprocherait alors trop des quantités toxiques, et la possibilité d'accidents force à la prudence.

Si nous avons éprouvé des échecs, chez aucun de nos malades le 883 F. nous a paru responsable d'une aggravation des crises angineuses dont cependant AUDIER rapporte deux cas. Ces deux observations concernent des malades atteints d'aortite, qui, après quelques jours de traitement par le 883 F., ont présenté des crises plus nombreuses et plus fortes.

Certains malades n'ont été améliorés que de façon transitoire. Au bout d'un temps d'ailleurs plus ou moins long, il semble que l'heureuse action du médicament tende à s'émousser. L'hypothèse d'une accoutumance ne se vérifiant guère, l'analyse des observations conduit à faire intervenir, pour expliquer ce phénomène, l'évolutivité, l'aggravation progressive des lésions causes de l'angine de poitrine, contre lesquelles le 883 F. n'a naturellement aucune action.

ANALYSE DES RESULTATS DU TRAITEMENT

Il est intéressant, pour tenter de préciser le mode d'action du médicament, d'étudier de plus près les modifications qu'il apporte dans l'état des malades.

a) D'une façon générale, quand les sujets réagissent favorablement, les crises d'angine de poitrine sont supprimées ou très atténuées. L'action du médicament, cependant, ne s'exerce pas uniquement sur l'élément douleur, les phénomènes connexes qui peuvent s'observer au cours de la crise disparaissent également : phénomènes vaso-moteurs, hypertension paroxystique, modifications transitoires de l'électrocardiogramme.

b) Nous avons déjà vu que chez l'homme, les effets décrits chez le chien du 883 F. étaient peu marqués. Même s'il s'agit de malades très améliorés il n'existe, en dehors de la suppression des crises, que très peu de modifications des signes cliniques précédemment constatés. Bien que les recherchant systématiquement, nous n'avons jamais observé de modifications constantes de la pression artérielle ; en particulier, l'hypertension considérable de certains de nos malades est restée inchangée.

c) Accessoirement, nous n'avons pu constater, après l'ingestion du médicament, une légère diminution transitoire de la fréquence cardiaque. La diurèse, bien qu'on ait signalé chez l'animal un effet antidiurétique ne nous a pas paru modifiée.

d) L'état du myocarde n'est pas aggravé même après administration très prolongée de 883 F. Le Professeur CLERC et le Docteur STERNE avaient déjà insisté sur ce point. De nombreux malades qui présentaient des signes de défaillance myocardique prononcés n'ont pas vu leur insuffisance cardiaque aggravée du fait du traitement. Certaines asystolies, à vrai dire très spéciales, pourraient peut-être même bénéficier du 883 F. Mais tout au plus, croyons-nous bon de citer l'observation suivante où l'on voit l'action favorable que,

dans certains cas exceptionnels, le 883 F. semble exercer sur le myocarde.

Observation communiquée par le Docteur Sterne

M. R., âgé de 59 ans, représentant de commerce.

Depuis un an environ le sujet, jusque-là tout à fait normal, présente sans cause apparente de la dyspnée d'effort, de légers œdèmes malléolaires, une tachycardie régulière entre 160 et 180 avec auscultation du cœur normale et tension artérielle à 15-10. Peu à peu le foie augmente de volume et devient douloureux, la dyspnée s'exagère et toute activité devient impossible. Aucune amélioration par une cure de digitaline. Bientôt la diurèse tombe au-dessous de 500 cc., et un épanchement bilatéral apparaît en même temps que le cœur devient très arythmique. Malgré toutes les thérapeutiques (ouabaine, digitaline, extraits de feuille de digitale, diurétiques mercuriels, vitamine B. et D.), l'état ne cesse de s'aggraver. Les œdèmes gagnent les membres supérieurs et même la face ; les épanchements pleuraux se reproduisent sans cesse à tel point qu'en un mois, on doit pratiquer 6 ponctions pleurales qui ramènent au total 10,5 litres de liquide. L'anurie s'installe et le malade tombe dans un demi-coma dont il n'est tiré que par de violentes crises asthmatiformes. La mort semble imminente et pour essayer d'atténuer les accès dyspnéiques on donne du 883 F. à la dose de 0 gr. 10 par jour. Dès le lendemain, les étouffements diminuent et le malade sort de sa torpeur. Au bout de deux ou trois jours les œdèmes ont diminué et la diurèse est montée à 500 cc. par jour.

On adjoint alors de la digitaline (complètement inefficace auparavant) à la dose de 5 gouttes par jour. On assiste alors en 15 jours à une suppression extraordinaire de tous les troubles : débâcle polyurique (60 litres en 15 jours), fonte des œdèmes. On doit encore vider les deux plèvres puis l'hydrothorax ne se reproduit plus. Le cœur redevient parfaitement régulier, bat à 70, la tension artérielle est à 14-7. Depuis lors ce malade n'a plus eu aucun symptôme cardiaque. Son cœur est cliniquement, radiologiquement et électriquement normal. Il n'a ni dyspnée, ni œdème, ni oligurie. Il mène une vie normale et a repris son travail. Il continue le 883 F. mais n'en prend plus actuellement que 0 gr. 02 par jour. Il y a donc toutes les apparences d'une guérison complète qui se maintient depuis près de deux ans.

e) Les améliorations des électrocardiogrammes que nous avons systématiquement recherchées au cours du traitement, nous ont paru exceptionnelles. Nous les avons néanmoins retrouvées par deux fois. La première, chez un malade dont nous avons rapporté l'observation et les tracés (Obs. n° 31). La seconde dans une observation publiée par STERNE (*Annales de Médecine*, novembre 1937). Cette observation concernait un malade hospitalisé d'urgence pour une crise angineuse extrêmement intense, durant depuis plusieurs heures et rebelle à tout traitement. Les électrocardiogrammes de ce malade étaient profondément modifiés. Seul le 883 F. a été capable de faire céder la douleur et a en même temps amené un retour à la normale des tracés. La mort n'a cependant pu être évitée et l'autopsie a montré l'existence d'une thrombose étendue de l'aorte ascendante.

MODE D'ACTION

Toute conclusion ferme quant au mode d'action du 883 F. serait à l'heure actuelle prématurée. Les faits cliniques et surtout les faits expérimentaux sont encore trop peu nombreux pour pouvoir être interprétés avec certitude. Néanmoins, grâce à ces derniers, on peut déjà écarter certaines hypothèses simples émises pour expliquer l'action du 883 F. dans l'angine de poitrine.

1) Il est déjà facile de prouver que, dans les cas favorables, l'amélioration est bien le fait du médicament : la réapparition des crises lorsqu'on arrête le traitement, leur nouvelle disparition lors de sa reprise, sont suffisamment démonstratives. De plus, dans la plupart de nos observations, le 883 F. a, nous le répétons, été employé seul, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, si ce n'est, quand s'en trouvait justifié l'usage, des cures tonicardiaques.

2) Nous avons déjà vu, en citant les effets phramacodynamiques du 883 F., que BOVET avait reconnu à ce corps des propriétés sédatives analgésiques et hypnotiques. Nous avons retrouvé très fréquemment ces propriétés chez nos malades. Il est impossible cependant de ne considérer le 883 F. que comme un simple médicament sédatif qui n'agirait que contre l'élément douleur. Nous avons déjà vu que son action était plus large, qu'elle s'exerçait vis-à-vis de la crise angineuse non seulement en supprimant la douleur, mais les autres manifestations qui l'accompagnent : hypertension paroxystique ou phénomènes vaso-moteurs. En outre, dans certains cas, malgré l'apparition de narcolepsie, les crises n'ont pas été modifiées.

3) Il ne semble pas non plus que l'activité sympatholy-

tique du 883 explique les résultats obtenus dans l'angine de poitrine.

Jamais, chez les malades les plus favorablement influencés par le traitement, nous n'avons retrouvé de signes nets de paralysie sympathique. A part un léger ralentissement du pouls et une légère augmentation d'amplitude des oscillations artérielles observés d'ailleurs de façon inconstante, ni la sudation, ni l'horripilation, ni les dimensions pupillaires ne nous ont paru influencées.

Un autre corps de la famille des benzodioxans, le pipéridinométhyl-benzodioxan (933 F.), doué de propriétés sympathicolitiques aussi intenses que le 883 F., s'est montré chez plusieurs de nos malades totalement inactif vis-à-vis des crises angineuses, alors que le 883 F. amenait une amélioration rapide et durable.

Il existe de plus une discordance complète entre les résultats thérapeutiques obtenus par le 883 F. et ceux obtenus par les anesthésies sympathiques (infiltration du ganglion stellaire) qui visent, elles aussi, à supprimer l'influx sympathique. Certains angors rebelles au 883 F. sont très améliorés par l'anesthésie du ganglion stellaire. Le cas inverse peut également se vérifier.

Il serait donc vain, comme l'a montré STERNE, de tirer des succès thérapeutiques du 883 F. un argument en faveur de l'origine sympathique de l'angine de poitrine.

4) Déjà, par l'examen des résultats cliniques, on peut trouver des éléments qui font penser à une action cardiaque du médicament.

Il existe des observations très rares, il est vrai, où l'action du 883 F. sur le muscle cardiaque et la circulation intra-cardiaque peut être objectivée : guérison d'une asystolie rebelle à tout traitement, modifications et amélioration de deux tracés électrocardiographiques. Ces arguments, en raison de leur caractère d'exception resteraient de bien peu de valeur s'ils ne paraissaient trouver un début de confirmation dans certains résultats expérimentaux obtenus par STERNE et BOVET.

Ces deux auteurs, en effet, ont cherché à créer chez le chien, des lésions expérimentales du muscle cardiaque et des coronaires, modifiant ainsi les tracés électrocardiographiques et déterminant en particulier l'apparition d'une onde coronarienne. Ils ont étudié ensuite l'influence du 883 F. sur les tracés.

Deux techniques ont été employées à cet effet :

— Ligature d'une ou plusieurs branches de l'artère coronaire pour créer un infarctus myocardique (fig. 1) ;

— Badigeonnage iodé de la pointe du cœur suivant la technique de Pezzi (fig. 2).

On arrive ainsi dans les deux cas à faire apparaître expérimentalement une onde coronarienne.

Dans ces conditions, l'injection du 883 F. amène d'une façon quasi constante dans son existence, mais très variable selon les chiens dans son intensité, une amélioration des tracés, un aplatissement de l'onde, parfois même un retour à la normale. En même temps, l'étendue de la zone infarctée diminue et les battements cardiaques reprennent dans ce territoire.

Cette influence favorable du 883 F. injecté par voie veineuse à la dose de 5 à 10 mgr. par kilo d'animal est immédiate, mais très transitoire ; elle ne dépasse pas quelques minutes, et le retour à l'état antérieur se produit aussitôt.

Lorsqu'il existe des extra-systoles, elles peuvent être supprimées et le cœur est ralenti de façon durable (fig. 3).

L'ensemble de ces faits conduit à admettre un effet cardiaque du médicament. Deux mécanismes d'action peuvent être envisagés :

1° Une action vasculaire, le 883 F. ayant un effet vasodilatateur sur le système coronaire. On connaît les discussions auxquelles a donné lieu l'innervation motrice des artères coronaires. Rappelons que pour DANIELOPOLU le sympathique est dilatateur des artères coronaires et le vague constricteur. Pour LERICHE, au contraire, l'excitation sympathique donne de la constriction coronaire, celle du vague de la dilatation. Pour DANIELOPOLU, le 883 F. diminuerait le débit veineux

coronaire par vasoconstriction des artères coronaires et augmenterait le débit veineux fémoral par vasodilatation dans la circulation générale. Pour LERICHE, les expériences suggèreraient plutôt une vasodilatation coronaire, mais des confirmations expérimentales resteraient encore nécessaires.

2° Une action musculaire, le 883 F. augmentant qualitativement la contraction ou diminuant l'excitabilité de la fibre musculaire cardiaque.

L'étude de cette action n'est encore qu'ébauchée, des recherches ultérieures plus directes permettront peut-être de la préciser.

1



2



3



4



PLANCHE II

N° 1 : Avant injection de 883 F.

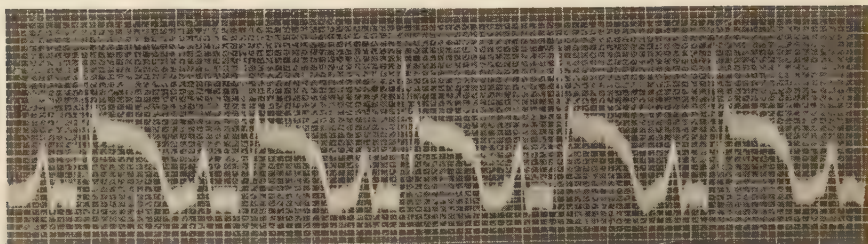
N° 3 : 4 minutes après injection de 883 F.

N° 2 : 2 minutes après injection de 883 F. 5 mmg./kgr.

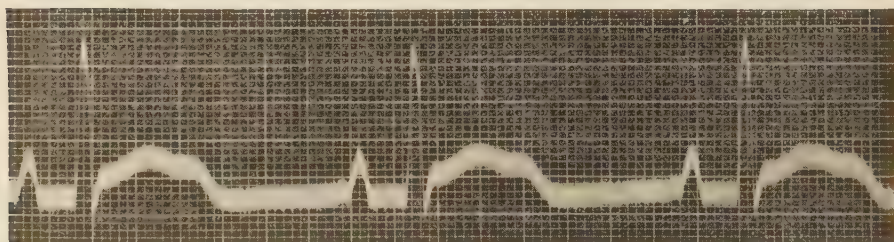
N° 4 : 7 minutes après injection de 883 F.

Electrocardiogrammes obtenus après ligature des artères coronaires
chez le chien
(Communiqués par M. D. BOVET)

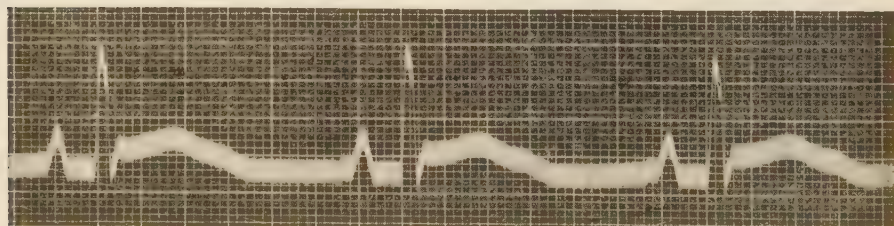
PLANCHE III



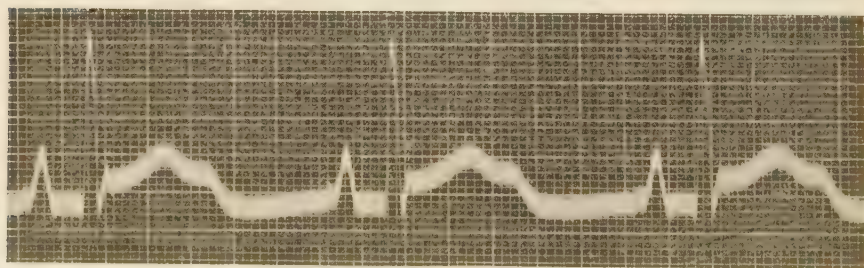
N° 1 : avant injection de 883 F.



N° 2 : au moment de la 1^{re} injection de 0,010 de 883 F.

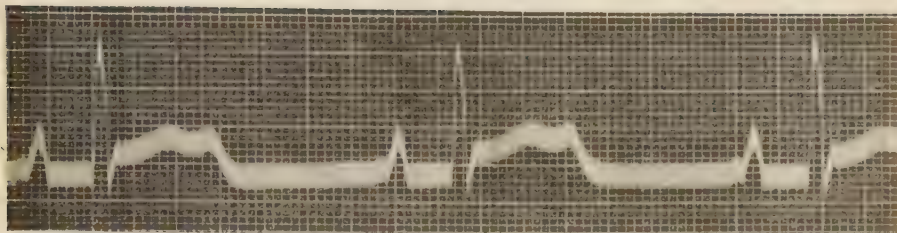


N° 3 : 3 minutes après la 1^{re} injection de 0,010 de 883 F.

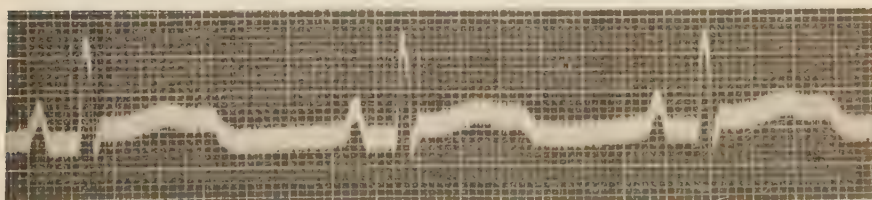


N° 4 : 8 minutes après la 1^{re} injection de 0,010 de 883 F.

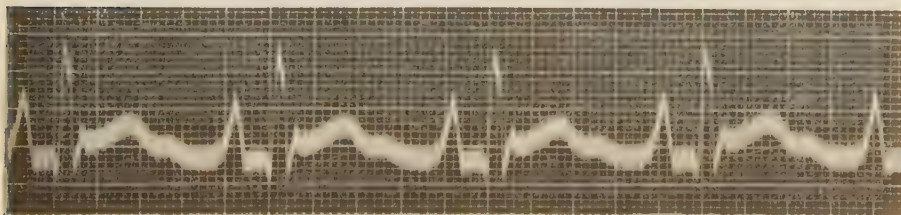
PLANCHE III (suite)



N° 5 : au moment de la 2^e injection de 0,010 de 883 F.



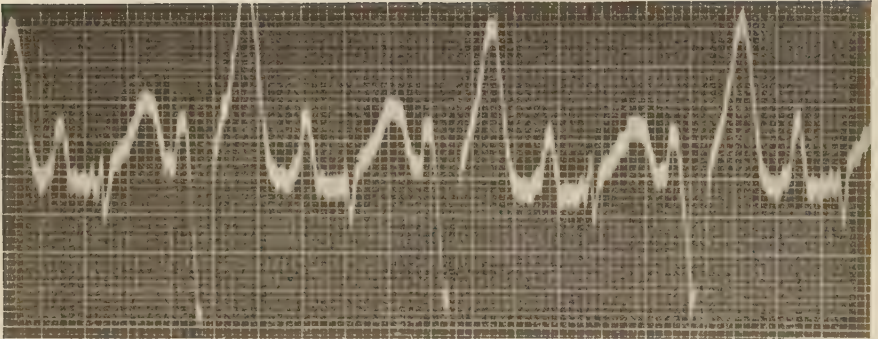
N° 6 : 3 minutes après la 2^e injection de 0,010 de 883 F.



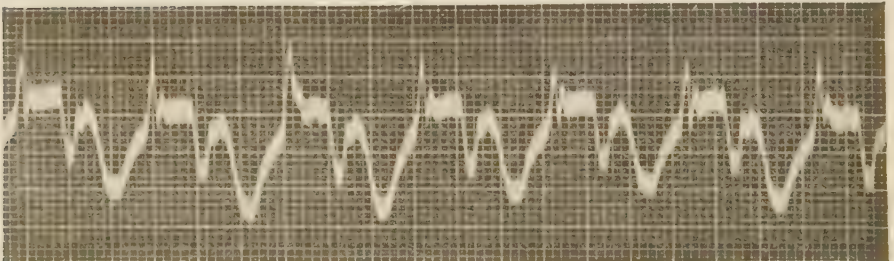
N° 7 : 10 minutes après la 2^e injection de 0,010 de 883 F.

Electrocardiogrammes obtenus après iodage de la pointe du cœur
chez le chien (*Service du Professeur CLERC*).

PLANCHE IV



Avant 883 F.



Après injection de 0,010 de 883 F.
Action du 883 F. sur les extrasystoles (Electrocardiogrammes
du service du Professeur CLERC).

CONCLUSIONS

Le 883 F. mérite par ses diverses propriétés pharmacodynamiques de faire partie expérimentalement — sinon chez l'homme — du groupe des sympathicolytiques.

Les résultats particulièrement encourageants qu'il a donnés dans l'angine de poitrine lui réservent à côté des autres modes de traitements médicaux, chirurgicaux et physiothérapiques, une place de choix dans la thérapeutique anti-angineuse.

Il semble que tous les cas d'angine de poitrine sont justifiables d'un essai de traitement par le 883 F. Cependant les angors purs où l'accès angineux, phénomène dominant, ne s'associe à aucune manifestation évidente, clinique, radiologique ou électrocardiographique de défaillance cardiaque, d'aortite ni de coronarite, donnent le plus grand nombre de succès thérapeutiques. Les angors par aortite sont aussi très favorablement influencés.

Les résultats sont moins bons quand il existe des signes de défaillance cardiaque ou d'atteinte coronarienne.

Absorbé par voie buccale, à la dose de 0 gr. 05 en une prise jusqu'à une dose maxima de 0 gr. 20 par jour, le 883 F. ne donne lieu que rarement à des accidents d'intolérance ou d'intoxication qui en proscrivent l'emploi, quoique de légers malaises digestifs, des palpitations, de la somnolence soient fréquemment observés.

Il est, à l'heure actuelle, impossible de préciser son mode d'action, avec certitude. Ses propriétés sédatives ou son acti-

tivité sympatholytique ne paraissent jouer qu'un rôle minime dans les heureux résultats observés dans l'angine de poitrine.

Certaines recherches préliminaires conduisent à envisager un effet directement cardiaque dont le mécanisme n'est pas encore entièrement précisé.

Vu :
LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CLERC.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- E. FOURNEAU et D. BOVET. — *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, t. 46, p. 178, 1933.
- D. BOVET et A. SIMON. — Recherches sur l'activité sympatholytique des dérivés de l'amino-méthyl-benzodioxan. (*Archives internationales de Pharmacodynamie*, volume LV, fascicule, 1, 1937.)
- MADERNI. — *Thèse Doctorat-Sciences*, Paris, 1934.
- Justin BESANÇON et Jeanne LÉVY. — Médication du sympathique. (Rapport du 24^e Congrès de Médecine, Paris, 1936.)
- Justin BESANÇON. — Les sympatholytiques en thérapeutique générale. (*Paris médical*, 5 décembre 1936.)
- JOLTRAIN. — Action thérapeutique des sympatholytiques de synthèse. (*Paris médical*, 5 décembre 1936.)
- A. CLERC et J. STERNE. — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 23 avril 1937, n° 14.
- M. MONNIER et J. STERNE. — Recherches sur l'action des sédatifs du système sympathique en clinique. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 66.801, 1936.)
- J. STERNE et M. MONNIER. — Discussion des rapports et communications, 24^e Congrès de médecine, Paris, 1936.
- J. STERNE. — Sur quelques utilités thérapeutiques des benzo-dioxans. (*Annales de Médecine*, t. 42, n° 4, novembre 1937.)
- JACQUET. — Traitement des Cardialgies. (*Concours Médical*, 11 mai 1938.)
- A. CLERC. — Réflexions sur l'angine de poitrine et sur son traitement. (*Annales médico-chirurgicales*, t. 3, n° 6, juin 1938.)
- AUDIER. — Communication à la Société française de Cardiologie, 16 octobre 1938.
- A. CLERC, J. STERNE et J.-P. LENOIR. — Traitement des syndromes angineux par le 883 F. (*Presse Médicale*, n° 85, 22 octobre 1938.)

R. BARBIER. — Etude critique et expérimentale de l'action vasculaire du diéthylaminométhyl-3-benzodioxian (883 F.). (*Thèse Lyon, 1938.*)

Cette Bibliographie ne comprend que les ouvrages parus sur les applications cliniques ou 883 F.

En ce qui concerne la chimie et la pharmacodynamie du produit on se reportera à la Bibliographie des articles de MM. FOURNEAU et BOVET

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Rappel chimique	3
Rappel pharmacodynamique	5
Posologie et directives thérapeutiques	11
Etude clinique	17
1 ^{re} catégorie : angors purs ou solitaires	17
2 ^e catégorie : angors par aortites	32
3 ^e catégorie : angors par hypertension avec insuffisance ven- triculaire gauche	36
4 ^e catégorie : angors avec modifications électrocardiogra- phiques permanentes	39
Résultats du traitement	57
Analyse des résultats du traitement	60
Mode d'action	63
Conclusions	71
Bibliographie	73

TABIE DES MATIERES



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



